Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr.med. S. Silbernagl

REAGIBILITÄT UND TONUS DES HYPERTONEN GEFÄSS-SYSTEMS

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Georg Kunzelmann
aus Bamberg

Würzburg, den 17. Dezember 1981

1982

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr.med. S. Silbernagl

REAGIBILITÄT UND TONUS DES HYPERTONEN GEFÄSS-SYSTEMS

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Georg Kunzelmann
aus Bamberg

Würzburg, den 17. Dezember 1981

Referent:	Professor Dr.med. H. HENRICH
Korreferent:	Professor Dr.med. S. SILBERNAGL
Dekan:	Professor Dr.med. K.-A. BUSHE

Tag der mündlichen Prüfung: 1.3.1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODIK	3
1. Versuchsvorbereitung, Tiere und Narkose	3
2. Anatomie und Präparation	3
3. Experimentelle Anordnung	5
Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus superior	5
In vitro Versuche am Mesenterialpräparat	6
4. Versuchsabläufe	8
Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus superior	8
Dosis - Wirkungsbeziehungen	9
Reizfrequenz - Antwortbeziehungen	10
Untersuchung des Strömungswiderstandes im Präparat	10
Bestimmung der Reizschwelle des Gefäßsystems	11
5. Rechnerische und statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse	12
ERGEBNISSE	13
1. Der myogene und passive Strömungswiderstand in der Mesenterialstrombahn von SHR und WKY bzw. NR	13
2. Die sympathische Spontanaktivität und der Systemblutdruck bei hypertonen und normotonen Tieren unterschiedlichen Alters	21
3. Die Reagibilität und Empfindlichkeit im intakten Mesenterialpräparat von SHR, WKY und NR	23
4. Nicht-adrenerge Gefäßstimulation und Schwellenbestimmung	29
Nicht-adrenerge Gefäßstimulation	29
Schwellenbestimmung	31
5. Die Reagibilität des hypertonen Gefäßsystems bei Aktivierung mit Noradrenalin in Abhängigkeit vom Lebensalter	33
DISKUSSION	35
ZUSAMMENFASSUNG	52
LITERATURVERZEICHNIS	I - IX

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0060

E I N L E I T U N G

Die essentielle Hypertonie ist eine Dysregulation des Kreislaufsystems, die sich auszeichnet durch einen erhöhten Gefäßtonus. Der Gefäßtonus im lebendigen Organismus ist als Resultante von Struktureigenschaften der Gefäßwand und der aktiven Regelung der Gefäßweite aufzufassen.

Die Hypertrophie und/oder Hyperplasie des glatten Gefäßmuskels (FOLKOW et al., 1970b; MULVANY und HALPERN, 1977; MULVANY et al., 1978; u.a.) steigert nicht nur die Kraft der Kontraktion, sondern dürfte auch für die Steigerung des myogenen Gefäßtonus, welcher zusätzlich metabolisch modifiziert wird (HENRICH und JOHNSON, 1978), verantwortlich sein.

Einen lokal hormonell-modulatorischen Gefäßtonus bewirken die "Autacoide" wie Histamin, Serotonin, Angiotensin, die Kinine und Prostaglandine; ihre Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus findet zunehmendes Interesse (MALIK, 1980).

Der strukturelle, myogene und zusätzlich metabolisch modifizierte sowie lokal hormonell-modulatorische Gefäßtonus wird in seiner Gesamtheit in dieser Arbeit als "lokaler Tonus" definiert. Demgegenüber bezeichnet der Term "regulatorischer Tonus" den humoral adrenergen bzw. nicht-adrenergen sowie den nerval sympathischen Gefäßtonus.

Die Vermehrung der nicht-kontraktilen Wandbestandteile (FISCHER, 1976; HEINE und HENRICH, 1979) im hypertonen Gefäßsystem dürfte adaptiver Natur als Folge einer dehnungsbedingten Dauerbelastung der Gefäßwand sein.

Die Rolle des sympathisch-adrenergen Tonus wird in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Während beispielsweise LAIS et al. (1974) keinen besonderen Unterschied zwischen der sympathischen Aktivität bei normotonen und der bei hypertonen Ratten feststellen konnten, deuten jüngst unter anderem die

Ergebnisse von Plasmakatecholaminbestimmungen (SCHÖMIG et al., 1978; WALLIN et al., 1981) sowie von Multifaserableitungen am sympathischen Nervenplexus (HENRICH und EDER, 1979) auf deren Erhöhung bei der essentiellen Hypertonie hin.

Auf den humoral nicht-adrenergen Tonus, also vor allem auf die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron - Systems im Rahmen der Hypertonie einzugehen, war nicht das Ziel dieser Arbeit. Diesbezüglich wird auf Übersichten von VECSEI et al. (1978) und LIDDLE (1978) verwiesen.

Zur Untersuchung der Rolle des nervalen Gefäßtonus in diesem Zusammenhang wird eine Methode der efferenten Stimulation des Mesenterialplexus eingeführt. Die Methode ist eine Modifikation der von McGREGOR (1965) beschriebenen Versuchstechnik und kommt im Vergleich mit der transmuralen nervalen Stimulation (DUCKLES, 1980) den physiologischen Verhältnissen relativ nahe.

Ziel dieser Arbeit war es, Komponenten des lokalen und regulatorischen Tonus separat gegeneinander abzugrenzen. Dies ist nur in vitro unter Ausschluß efferenter nervaler und humoraler Einflüsse möglich. Als Teilaspekt wurde die Altersabhängigkeit der verschiedenen Tonuskomponenten geprüft, in der Hoffnung, daraus Rückschlüsse auf die Kausalität einer erhöhten Reagibilität der Mesenterialstrombahn spontan hypertoner Ratten gewinnen zu können.

M E T H O D I K

1. Versuchsvorbereitung, Tiere und Narkose

Als Versuchstiere dienten normotone (WKY) und spontan hypertone (SHR) Wistar-Ratten des KYOTO-Stammes (OKAMOTO und AOKI, 1963), sowie ein nicht direkt verwandter normotoner Wistar-Stamm. Die drei Tierstämme wuchsen unter den selben Bedingungen auf. Beide Geschlechter wurden bei den Versuchen in gleichem Maße berücksichtigt. Vor der Präparation wurden die Ratten 24 Stunden nüchtern gehalten. Der Systemblutdruck wurde an der narkotisierten Ratte in der rechten A. carotis communis direkt gemessen. Als Narkotikum für die Tiere diente Chloralose - Urethan in einer Konzentration von 10 bzw. 50 mg pro 100 g Körpergewicht; es wurde in die Oberschenkelmuskulatur der Hinterextremitäten injiziert. Nach einer Einwirkzeit von 45 min, während der die Ratte von einer Infrarotleuchte gewärmt wurde, konnte mit der Präparation des Tieres begonnen werden.

Die Daten der Tiere wurden jeweils bei den Versuchsergebnissen angeführt.

2. Anatomie und Präparation

Die Ratte wurde mit Gummizügen an den Extremitäten in Rückenlage auf einer temperaturkontrollierten Präparationskonsole fixiert. Mit einem Elektrokauter wurde in einem Medianschnitt das Fell und die Unterhaut des Tieres von der Regio submentalis bis zur Fossa jugularis durchtrennt, dann die oberflächliche Halsfaszie mit zwei spitzen Pinzetten eröffnet und mit einer Klemme der Gefäß - Nervenstrang in der Regio colli lateralis stumpf freigelegt. Mit zwei stumpfen Haken wurde die rechte A. carotis communis vom N. vagus schonend freipräpariert, um das spätere Auftreten reflektorischer Störungen zu

vermeiden. Die dargestellte A. carotis comm. wurde zentral abgebunden und zur kontinuierlichen Messung und Registrierung des Systemblutdrucks kanüliert. Nach dieser Präparation wurden 0,5 ml 0,9 %ige NaCl - Lösung als Schockprophylaxe i.a. injiziert. Als Systemblutdruck des Versuchstieres wurde der Druck in der A. carotis comm. nach Stabilisierung genommen.

Das Abdomen wurde durch einen Medianschnitt vom Proc. xiphoideus zur Symphyse sowie durch Rippenbogenrandschnitte beiderseits eröffnet, die Bauchdecken auseinandergezogen, die Darmschlingen mit einem feuchten Wattestäbchen auf die linke Bauchseite verlagert und mit Tupfern feucht gehalten, die mit warmer Tyrodelösung getränkt waren.

Bei den Tieren, die für Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus sup. vorgesehen waren, wurde der Plexus von der A. mesenterica sup. und dem angrenzenden Gewebe auf einer Länge von zwei bis drei Millimeter freipräpariert und nach Anlegen der Ableitelektrode nach peripher durchschnitten. Außen an die Schnittstelle angelegte Phenolkristalle sollten eventuell auftretende reflektorische und zentral efferente Störungen der Impulsaktivität während deren Ableitung unterbrechen.

Für alle übrigen Versuche wurde ebenfalls der Plexus mesentericus superior freipräpariert sowie die A. mesenterica sup. von dem sie begleitenden Lymphgefäß abgelöst und mit einer heparinisierten (1000 I.E. Heparin-Natrium in 4 ml NaCl - Lösung) Metallkanüle versehen. Anschließend wurden die Anastomosen zur A. mesenterica inf. und A. pancreaticoduodenalis abgebunden, der Dünndarm am Duodenum sowie an der Valvula ileocolica durchtrennt und mit Teflonröhrchen beiderseits kanüliert. Diese Kanülen dienten zur Durchspülung des Darms. Das hämodynamisch isolierte Mesenterialpräparat mit Dünndarm wurde unter Mitnahme des freigelegten Plexus mesentericus superior aus der Ratte herausgeschnitten und mit dem Perfusionssystem verbunden.

3. Experimentelle Anordnung

Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus superior

Das nach der oben beschriebenen Methode präparierte Tier wurde zusammen mit der Ableitelektrode in einen Faraday-Käfig gebracht. In diesem befand sich ein mit einer Leuchtdiode bestückter Verstärker, mit dem die Ableitelektrode verbunden wurde. Nervenimpulse des Plexus wurden in Lichtimpulse umgewandelt und so über einen Kunststofflichtleiter aus dem Käfig an eine Photodiode und einen zweiten Verstärker weitergeleitet, der ein normgerechtes Signal für den angeschlossenen Thermoschreiber (Hellige) lieferte.

Dieses Verfahren ("non-contact transmission") zeichnete sich durch eine sehr geringe Störanfälligkeit aus. Frequenz und Intensität der Lichtimpulse entsprechen dabei der Frequenz und der Amplitude der Nervenimpulse im Plexus mesentericus superior sowie den Stromimpulsen aus der Photodiode.

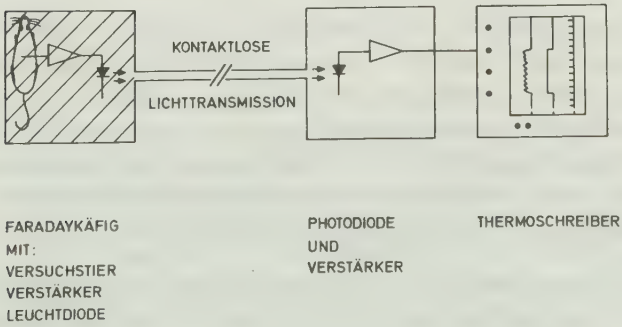


Abb. 1: Schema des Versuchsaufbaus zur Multifaserableitung der sympathischen Aktivität am Plexus mesentericus superior

Abb. 1 zeigt das Blockschema dieser experimentellen Anordnung.

In vitro Versuche am Mesenterialpräparat

Das Präparat war auf einer beheizten (37°C) Kunststoffkonsole gelagert. Ein einfaches Irrigationssystem diente der Befeuchtung des Präparats und sorgte für das unverzügliche Abspülen des Perfusats, das gegebenenfalls vasoaktive Substanzen enthielt. Eine Infrarotbeleuchtung sorgte für zusätzliche Temperaturkonstanz. Die Perfusion geschah mittels einer rückflußdichten peristaltischen Fingerpumpe (Sigmamotor), die eine stufenlose Einstellung der Förderleistung ermöglichte.

Als Perfusionsflüssigkeit diente 37°C warme, mit Carbogen (95 % O_2, 5 % CO_2) begaste modifizierte Tyrodelösung, die pro Liter 132,2 mMol NaCl, 4,8 mMol KCl, 3,31 mMol CaCl, 0,49 mMol MgCl, 11,9 mMol $NaHCO_3$, 0,36 mMol NaH_2PO_4 und 5,05 mMol Glucose enthielt. Mit Hilfe von Natriumbicarbonat bzw. 0,1 N HCl- oder NaOH - Lösung wurde der pH-Wert auf 7,35 eingestellt.

Ein seitenständiges Stathamelement (P 23 Db) nahm den Perfusionsdruck auf, der mit einem geeichten Elektromanometer (Hellige Ma 83) gemessen und auf einem dreikanaligen Schreiber (HELLIGE) thermographisch registriert wurde. Durch vasoaktive Substanzen induzierte Änderungen des Strömungswiderstandes wurden in diesem stromkonstanten System mithin als Änderungen des Perfusionsdrucks registriert.

Für die elektrischen Reizversuche wurden am freipräparierten Plexus mesentericus sup. zwei bipolare Stahlelektroden im Abstand von 2 mm eingehängt. Nachdem zuvor das Nervengeflecht zur Vermeidung eventueller Änderungen der elektrischen Leitfähigkeit mit einem Tupfer getrocknet und mitsamt

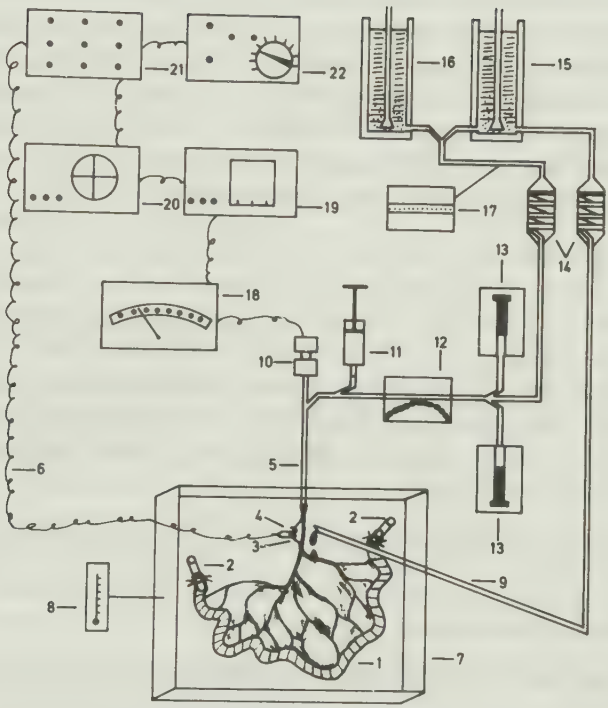


Abb. 2: Blockschema der Versuchsanordnung
1 Mesenterialpräparat 2 Teflonröhrchen zur Darmlumendrainage 3 Plexus mesentericus superior 4 Bipolare Stahlelektroden 5 Perfusionsleitung 6 Verbindung Reizelektroden - Impulsgenerator 7 Kunststoffkonsole 8 Thermometer 9 Irrigationssystem 10 Stathamelement 11 Zugang für Bolusinjektionen 12 Peristaltische Fingerpumpe 13 Perfusorpumpe 14 Wärmeaustauscher 15,16 Tyrodereservoire 17 pH-Meter 18 Elektromanometer 19 Thermoschreiber 20 Oszillograph 21 Impulsgenerator 22 Stromversorgung

den beiden Elektroden mit Silikonpaste (Baysilon®, Bayer) umgeben worden war, wurden die beiden Elektroden mit einem Impulsgenerator verbunden, der Rechteckimpulse erzeugte. Als Impulsdauer wurde 1 msec verwendet. Die Verwendung einer Reizisoliereinheit erwies sich als zweckmäßig. Die Reizfrequenz wurde logarithmisch variiert. Der Nerv-Elektrodenwiderstand wurde oszillographisch kontrolliert; die Reizspannung wurde auf 5 V konstant gehalten.

Vor der Sigmapumpe befanden sich zwei Zugänge in die Perfusionsleitung, durch die mittels zweier Perfusorpumpen (Braun, Melsungen) Wirkstoffe in einer einstellbaren konstanten Zeiteinheit infundiert werden konnten. Zwischen Präparat und Sigmapumpe war ein weiterer Zugang für Bolusinjektionen angebracht. Die jeweiligen Konzentrationen der applizierten Wirkstoffe wurden durch Verdünnung der Stammlösungen mit 0,9 % NaCl hergestellt.

Abb. 2 zeigt das Blockschema der beschriebenen Versuchsanordnung.

Verwendete Substanzen:

Noradrenalin-HCl, Arterenol® "HOECHST", Hoechst AG, Frankfurt.

Vasopressin, Tonephin®, Hoechst AG, Frankfurt.

Verapamil, Isoptin®, Knoll AG, Ludwigshafen

4. Versuchsabläufe

Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus superior

Diese Versuche wurden mit der oben beschriebenen experimentellen Anordnung durchgeführt.

Als Aufzeichnungsgeschwindigkeiten des Thermoschreibers wurden 5 mm/s und 100 mm/s gewählt. Bei der Auswertung wurde

auf dem Band mit einem Papiervorschub von 100 mm/s jeweils 30 cm, entsprechend 3 s Aufzeichnungszeit, die Impulszahl ausgezählt und auf Impulse/s zurückgerechnet. Periodische Frequenz- und Amplitudenerhöhungen entsprachen den Atemperioden des Tieres. Ableitungen bis 180 min nach dem Tod des Tieres zeigten, daß eventuell auftretende Störaktivitäten wegen ihres geringen Ausmaßes vernachlässigt werden konnten. Die Frequenzauflösung des Schreibers reichte für die eingehende Impulsfolge vollkommen aus.

Dosis - Wirkungsbeziehungen

Die hämodynamisch isolierte Gefäßbahn des Rattenmesenteriums mit Dünndarm wurde durch das Perfusionssystem mit einem Volumen von 8 ml pro min Tyrode durchströmt, wobei das Perfusat aus der V. mesenterica freien Abfluß hatte. Auf eine "loading - dose" (SINGBARTL und HENRICH, 1974) von 10 µg NA, die als Bolusinjektion appliziert wurde, folgte eine 15-minütige Adaptationszeit, während der sich der Basisdruck stabilisieren konnte.

Die Noradrenalin-Dosiswirkungskurven wurden wechselweise auf- und absteigend durchlaufen, wobei die einzelne Reaktion durch eine Noradrenalininfusion von jeweils 4 Minuten Dauer hervorgerufen wurde. Zwischen den einzelnen Reaktionen wurde eine Pause von 6 min eingehalten, die auch bei hohen Konzentrationen ein völliges Abklingen des Wirkstoffeffektes der vorhergehenden Reaktion gewährleistete.

In seltenen Fällen war es notwendig, ein Präparat zu verwerfen, wenn sich durch perivaskuläre Ödembildung der Ruheperfusionsdruck nach mehrstündiger Versuchsdauer um mehr als 20 % im Vergleich zum Ausgangswert verändert hatte.

Reizfrequenz - Antwortbeziehungen

Das Präparat wurde pro Minute mit 8 ml Tyrodelösung perfundiert. Nach einer Bolusinjektion von 10 µg NA und einer 10-minütigen Adaptationszeit zur Stabilisierung des Basisdrucks wurde durch eine Infusionspumpe stromkonstant NA zugeführt, so daß auf das Präparat eine lokale Konzentration von $0{,}46 \times 10^{-6}$ g/ml · min einwirkte. 5 Minuten nach Infusionsbeginn wurde das Präparat mit einer Testfrequenz von 8 Hz gereizt, um festzustellen, ob die Reizapparatur funktionierte und das Präparat reagierte. Es folgte eine 15-minütige Stabilisierungszeit, während der der Druck ein konstantes Niveau erreichte. Das einzelne Präparat wurde in logarithmisch steigenden und fallenden Frequenzschritten jeweils 4 Minuten lang stimuliert. Zwischen den einzelnen Stimulationen wurde eine 6-minütige Pause eingehalten, während der sich der Ausgangsdruck wieder einstellte.

Untersuchung des Strömungswiderstandes im Präparat

Nach Eichung der Sigmapumpe wurde das Präparat am Perfusionssystem angeschlossen. Nach einer Stabilisierungszeit von etwa 5 Minuten lief der Versuch im einzelnen nach folgendem Programm ab:

Vasokonstriktionen wurden mit unterschiedlichen Substanzen und in wechselnder Reihenfolge ausgelöst:

5 min $3{,}8 \times 10^{-6}$ g/ml · min NA
3 min Stimulation mit 64 Hz bei gleichzeitiger Infusion von $0{,}45 \times 10^{-6}$ g/ml · min NA
5 min Infusion einer modifizierten KCl-Tyrodelösung (130 mMol KCl)
Vasopressin als Bolusinjektion (Dosis: 5 I.E. in 1 ml. Lösungsmittel)

Zwischen die einzelnen Reaktionen wurde eine Pause bis zum Erreichen des Kontrollwiderstandes eingeschoben.

Zur Beurteilung des basalen Strömungswiderstands wurde das nicht aktivierte Präparat unter schrittweise steigender bzw. fallender Stromstärke perfundiert. Die Stromstärke wurde jeweils über 90 sec beibehalten, ausreichend für einen steady-state nach initialer Einstellreaktion des Winderstands.

Zur völligen Aufhebung des spontanen Gefäßtonus wurde die Perfusionslösung statt mit Carbogen mit Stickstoff begast, und zusätzlich wurde der Gefäßtonus durch Applikation einer Ca^{++}-antagonistischen Substanz aufgehoben (10 min Verapamil, 3×10^{-6} g/ml · min). Die Stromstärke - Druck - Beziehung der nun passiven Gefäßbahn wurde dann wieder durch stufenweise Änderung der Stromstärke untersucht.

Bestimmung der Reizschwelle des Gefäßsystems

Die Reizschwelle des Gefäßsystems wurde bei zwei Altersgruppen spontan hypertoner und normotoner Tiere untersucht. Das durchschnittliche Alter der einen Gruppe betrug 34 $\pm$ 1 Tage, das der anderen 189 $\pm$ 4 Tage. Die Mesenterialpräparate der jungen Tiere wurden mit 4 ml Tyrodelösung pro Minute perfundiert, die der alten Tiere mit 8 ml pro Minute. Die Basalwiderstände waren so zwischen beiden Gruppen vergleichbar.

Die Reizschwelle wurde für die Stimulation mittels Noradrenalin sowie mit einer depolarisierenden KCl - Tyrodelösung bestimmt. Zwischen den einzelnen Infusionen wurde abgewartet, bis sich der Ruheperfusionsdruck wieder einstellte. Die Konzentrationen der Lösungen waren so berechnet, daß unter Berücksichtigung der verschiedenen Perfusionsstärken bei den beiden Altersgruppen der Tiere sowohl unterschwellig als auch überschwellig das jeweilige Mesenterialpräparat gereizt werden konnte. Die Konzentration mit einer eben 5 %-Reaktion wurde als Schwellenkonzentration definiert.

5. Rechnerische und statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse

Versuchsergebnisse sind in der Regel angegeben als Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Abweichungen ($s_{\bar{x}}$). Unterschiedssignifikanzen von Mittelwerten wurden nach der Studentverteilung (t - Test) für unverbundene Zufallsstichproben mit einem Wahrscheinlichkeitsniveau von mindestens $p < 0{,}05$ bestimmt. Die ED_{50} wurde jeweils für die einzelne Dosiswirkungskurve nach einem von Prof. Dr. U. Peiper*) zur Verfügung gestellten Computerprogramm bestimmt.

*) Für die freundliche Überlassung des Programms und die technische Hilfe bedankt sich der Autor.

E R G E B N I S S E

1. Der myogene und passive Strömungswiderstand in der Mesenterialstrombahn von SHR und WKY bzw. NR

Anhand dieser Versuchsserie sollte die Frage geprüft werden, ob sich der Gefäßtonus spontan hypertoner Tiere von dem normotoner Tiere unterscheide. Zu diesem Zweck wurde die isolierte Mesenterialstrombahn mit einer Salzlösung stromkonstant perfundiert und die resultierenden Widerstandsänderungen als Druckänderungen registriert.

Die Daten der verwendeten Versuchstiere SHR (n = 6), WKY (n = 6) und NR (n = 8) sind in Abb. 3 aufgeführt.

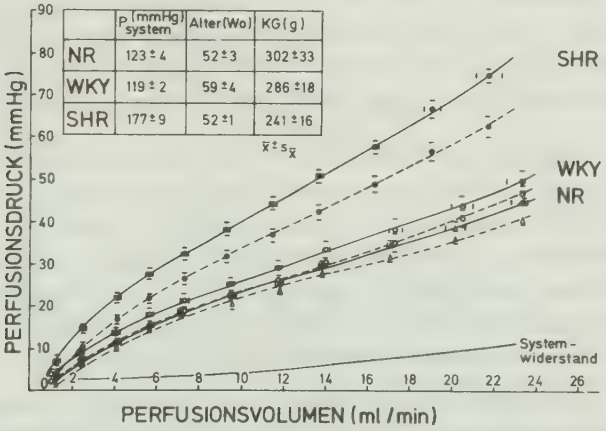


Abb. 3: Druck-Stromstärkebeziehung an der isolierten Mesenterialstrombahn. Der basale Tonus wurde jeweils durch Applikation von Verapamil und Begasung mit Stickstoff (100 %) aufgehoben (struktureller Tonus). Der so erreichte Tonusverlust im hypertonen Gefäßsystem wird umgekehrt als Beweis für einen erhöhten Basaltonus gewertet.

Aus dem jeweiligen Perfusionsdruck/Volumen - Quotient wurde der relative Strömungswiderstand errechnet (Abb. 4). Abb. 3 und 4 zeigen die Ergebnisse der Versuche am unbehandelten Präparat sowie die der Versuche an Präparaten mit völlig aufgehobenem Gefäßtonus.

Sowohl die Präparate spontan hypertoner Tiere als auch die der beiden Kontrollgruppen zeigten bei vermehrtem Perfusionsvolumen einen steigenden Druckverlauf, wobei die Summenkurven der Ergebnisse von den beiden normotonen Vergleichsgruppen bei annähernd gleicher Steigung dicht nebeneinander verlaufen. Die Kurven vor und nach Aufhebung des spontanen Gefäßtonus unterschieden sich nicht signifikant. Die Kurven der Druck-Stromstärke-Beziehung spontan hypertoner Tiere unterschieden sich von denen der normotonen Kontrolltiere sowohl vor als auch nach Aufhebung des spontanen Gefäßtonus durch die deutlich größere Steigung in ihrem Verlauf. Bei allen drei Tiergruppen war der Perfusionsdruck bei gegebenem Perfusionsvolumen nach Aufhebung des spontanen Gefäßtonus vermindert, wobei die Abnahme des Perfusionsdrucks im passiven Gefäßsystem normotoner Tiere vergleichsweise gering ausfiel.

Der Strömungswiderstand war im Mesenterialpräparat normotoner und spontan hypertoner Tiere am meisten ausgeprägt, wenn das Präparat mit einem niedrigen Volumen von 2.50 ml Tyrodelösung pro Minute (entspricht in Abb. 4 vier Sigma-Einheiten) perfundiert wurde, und fiel bei Erhöhung des Perfusionsvolumens ab, so daß die Kurve jeweils asymptotisch auf einen bestimmten Wiederstandswert zustrebt.

Bei einem Perfusionsvolumen von 7.3 ml/min (entsprechend 7 Sigma-Einheiten), bei dem gewöhnlich die Versuche durchgeführt wurden, verminderte sich der Strömungswiderstand nach völliger Aufhebung des spontanen Gefäßtonus bei den normotonen Tieren von 2.54 $\pm$ 0.11 mmHg · min/ml (NR) und 2.93 $\pm$ 0.19 mmHg · min/ml (WKY) zu 2.38 $\pm$ 0.10 mmHg · min/ml (NR) und 2.64 $\pm$ 0.18 mmHg · min/ml (WKY), lag jedoch im aktiven wie passiven hypertonen System signifikant über

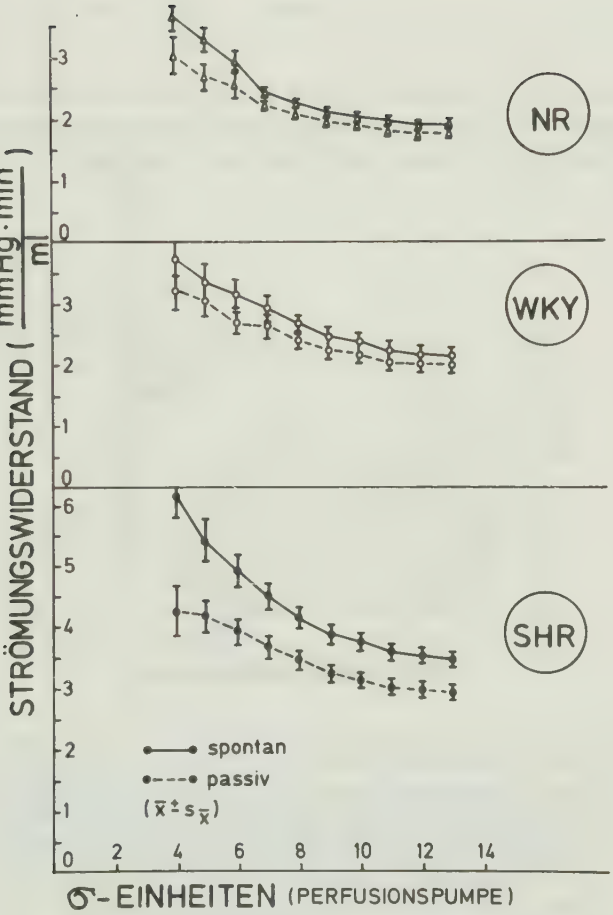


Abb. 4: Der Strömungswiderstand als Parameter für den lokalen (spontanen) und den strukturellen (passiven) Gefäßtonus bei Variation des Perfusionsvolumens. Der Differenzbetrag zwischen spontanem und aktivem Strömungswiderstand ist bei SHR signifikant größer als bei WKY und NR. Bei SHR ist das gesamte Widerstandsniveau höher als bei den normotonen Kontrollen.

diesen Werten (4.50 ± 0.22 mmHg · min/ml bzw. 3.68 ± 0.20 mmHg · min/ml).

Die hypertone Gefäßbahn zeigte somit im Vergleich mit der normotonen einen signifikant höheren Strömungswiderstand sowohl spontan als auch nach völliger Aufhebung des aktiven Gefäßtonus (Abb. 5).

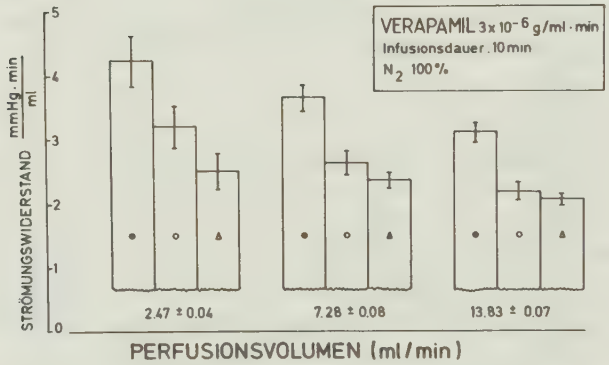


Abb. 5: Der Strömungswiderstand als Parameter für den strukturellen Gefäßtonus bei drei repräsentativen Perfusionsvolumina. Der Strömungswiderstand im isolierten Mesenterialpräparat spontan hypertoner Ratten ist jeweils signifikant höher als im Präparat normotoner Kontrolltiere. Im Inset sind die Maßnahmen zur Aufhebung des basalen Gefäßtonus angegeben.

Aus den bisher dargestellten Ergebnissen läßt sich folgern, daß bei spontan hypertonen Ratten sowohl der strukturell bedingte passive als auch der myogene aktive Gefäßtonus erhöht waren. Unter Verwendung noch zu beschreibender Versuchsergebnisse bietet Abb. 6 eine Synopse des Strömungs-

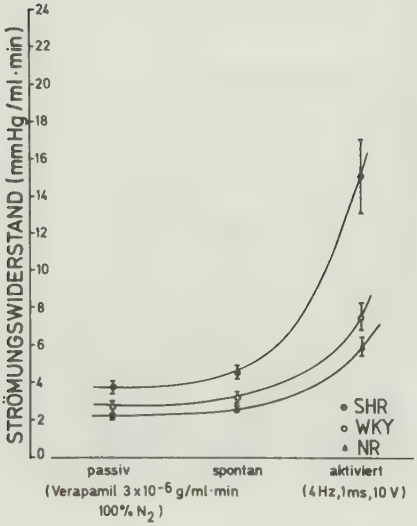
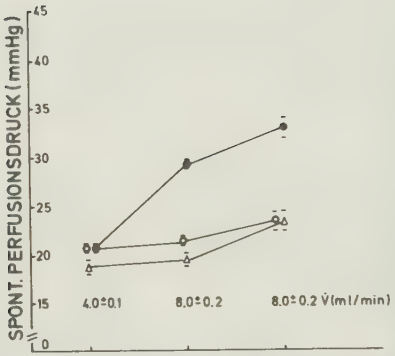


Abb. 6: Der Strömungswiderstand bei drei unterschiedlichen Tonisierungsgraden der normotonen und hypertonen Mesenterialgefäßbahn.
Die Bedeutung des aktiven gegenüber dem basalen bzw. strukturellen Tonus wird im hypertonen Gefäßsystem besonders deutlich.

widerstands in der passiven, spontan reagierenden und aktivierten isolierten Mesenterialstrombahn der normotonen und spontan hypertonen Ratte. Im aktivierten hypertonen Gefäßsystem tritt die bereits am passiven hypertonen Gefäßsystem zu beobachtende Tonussteigerung am deutlichsten zutage.

Nachdem viele adaptive strukturelle Veränderungen des Gefäßsystems eine gewisse Altersabhängigkeit aufweisen, sollte



SHR	36±1 100±5	197±1 220±20	351±9 177±9	Alter (Tage) P_{system}(mmHg)
WKY	33±1 105±5	197±1 103±14	397±27 119±2	Alter P_{system}
NR	32±1 100±5	167±3 133±3	357±24 123±4	Alter P_{system}

Abb. 7: Der spontane Perfusionsdruck und der Systemblutdruck in Abhängigkeit vom Alter der Versuchstiere. Bei prähypertensiven Tieren unterscheidet sich der Blutdruck nicht; in der höchsten Altersgruppe nimmt der Systemblutdruck spontan hypertoner Tiere signifikant ab.

dies auch für das hypertone Gefäßsystem geprüft werden. Abb. 7 zeigt den Verlauf des spontanen Perfusionsdrucks beim Mesenterialpräparat von SHR, WKY und NR in Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Tiere. Bei der jüngsten Altersgruppe betrug der spontane Perfusionsdruck bei einem Perfusionsvolumen von 4.0 $\pm$ 0.1 ml/min bei SHR (n = 6) 21.5 $\pm$ 0.4 mmHg, bei WKY (n = 4) 20.4 $\pm$ 0.4 mmHg und bei NR (n = 5) 18.9 $\pm$ 0.7 mmHg. Bei der mittleren Altersgruppe betrug der spontane

Perfusionsdruck bei einem Zeitvolumen von 8.0 ± 0.2 ml/min bei SHR (n = 3) 27.8 ± 1.3 mmHg, bei WKY (n = 6) 19.6 ± 0.9 mmHg und bei NR (n = 3) 19.1 ± 3.3 mmHg. Bei den alten Tieren betrug der spontane Perfusionsdruck bei einem Volumen von 8.0 ± 0.2 ml/min bei SHR (n = 8) 23.5 ± 1.3 mmHg.

Unter Berücksichtigung des altersabhängigen Größenwachstums wurde das Perfusionsvolumen bei der zweiten, erwachsenen Tiergruppe auf 8 ml/min verdoppelt und entsprechend bei den alten Tieren beibehalten. Dies erschien gerechtfertigt, zumal der Perfusionsdruck und der Strömungswiderstand sich bei jungen und erwachsenen Tieren nicht signifikant voneinander unterschieden. Der Strömungswiderstand wurde rechnerisch über die Ohmsche Beziehung ermittelt. Bei den jungen Tieren betrug er bei SHR 5.4 mmHg · min/ml, bei WKY 5.1 mmHg · min/ml und bei NR 4.7 mmHg · min/ml. In der mittleren Altersgruppe betrug er bei SHR 3.5 mmHg · min/ml, bei WKY und NR 2.4 mmHg · min/ml. In der Gruppe der alten Tiere betrug er bei SHR 4.1 mmHg · min/ml, bei WKY und NR 2.9 mmHg · min/ml.

Abb. 7 und Abb. 8 zeigen den Perfusionsdruck bzw. den Strömungswiderstand des Mesenterialpräparats hypertoner und normotoner Tiere in Abhängigkeit vom Alter der Versuchstiere bei den angegebenen Perfusionsvolumina.

Die Untersuchung des spontanen Strömungswiderstands im Mesenterialpräparat spontan hypertoner und normotoner Ratten verschiedener Altersgruppen erbrachte somit folgendes Ergebnis:

1) Bei den Tieren im Alter von einem Monat bestand kein Unterschied bezüglich des unbeeinflußten Strömungswiderstands zwischen normotonen und hypertonen Tieren, wobei aber bei der nicht verwandten Kontrollgruppe ein eben signifikant niedrigerer ($p < 0.05$) Perfusionsdruck und damit Widerstand vorlag. Diese junge Tiergruppe wies auch in vivo eine identische Blutdruckhöhe im Gefäßsystem auf.

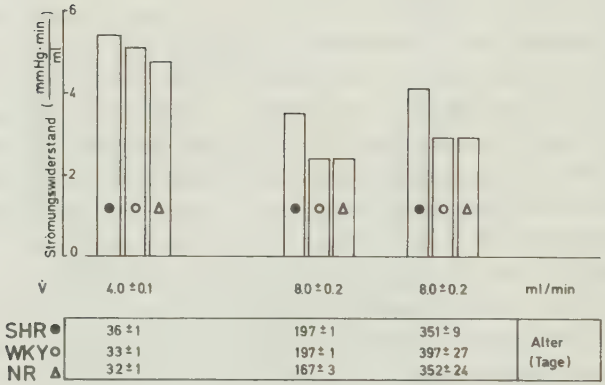


Abb. 8: Der Strömungswiderstand im Mesenterialpräparat in Abhängigkeit vom Alter der Versuchstiere

2) Bei Tieren im Alter von fünf bis sechs und 12 bis 13 Monaten lag der spontane Strömungswiderstand im Mesenterialpräparat hypertoner Tiere hochsignifikant höher (p mindestens < 0.001) als bei den Kontrollgruppen. In diesen Altersgruppen waren auch die Systemdrücke bei den hypertonen Tieren deutlich erhöht, wobei auch bei den sehr alten Tieren die charakteristische Blutdruckabnahme festgestellt werden konnte.

Insgesamt geben die hämodynamischen Daten, sowohl die aktiven als auch die passiven, einen deutlich erhöhten strukturell bedingten Strömungswiderstand im Mesenterialpräparat spontan hypertoner Ratten zu erkennen, der prinzipiell sekundär, also adaptiver Natur, aber auch primär, also kausaler Art sein könnte.

2. Die sympathische Spontanaktivität und der Systemblutdruck bei hypertonen und normotonen Tieren unterschiedlichen Alters

Bei dieser Versuchsserie lautete die Fragestellung, ob bei spontan hypertonen Ratten (SHR) und bei normotonen Ratten (WKY, NR) die spontane sympathische Aktivität, gemessen am efferenten Plexus mesentericus sup., unterschiedlich stark ausgeprägt sei. Dazu wurden Tiere in vier verschiedenen Altersstufen untersucht, so daß gruppierte Werte im Altersbereich von 5 - 24 Wochen vorliegen.

Es ließ sich nachweisen, daß prähypertensive Ratten, deren mittlerer initialer Systemblutdruck sich von dem gleichaltriger normotoner Kontrolltiere noch nicht signifikant unterschied, sich dennoch in ihrer sympathischen Spontanaktivität im Plexus mesentericus sup. signifikant ($p < 0.05$) von entsprechenden normotonen Vergleichstieren abgrenzen ließen. Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß bereits bei prähypertensiven Tieren neben einem erhöhten sympathischen Tonus auch strukturelle Veränderungen erkennbar werden.

Bei den beiden normotonen Vergleichsgruppen ließen sich keine signifikanten altersabhängigen Änderungen des mittleren initialen Systemblutdrucks bzw. der spontanen sympathischen Aktivität bei Multifaserableitung im Plexus mesentericus sup. nachweisen.

Abb. 9 zeigt in Diagrammform die Ergebnisse dieser Versuchsreihe.

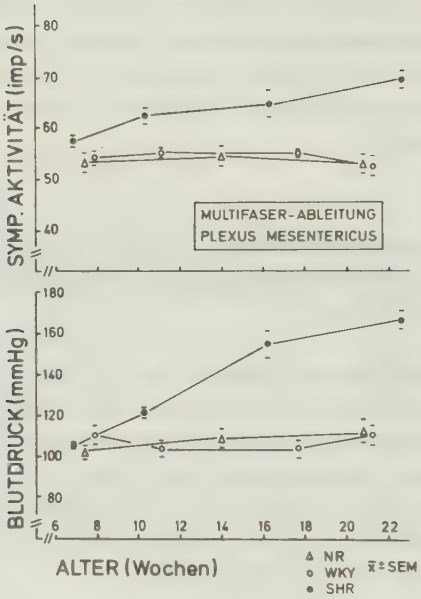


Abb. 9: Altersabhängigkeit der efferenten sympathischen Aktivität im Plexus mesentericus sup. und des Systemblutdrucks.
Während der Systemblutdruck von SHR und normotonen Kontrollen sich im Alter von 6 - 8 Wochen noch keinen Unterschied erkennen läßt, weisen spontan hypertone Tiere dieser Altersgruppe bereits eine signifikant erhöhte sympathische Aktivität auf, welche mit zunehmendem Alter weiter ansteigt. Die Steigerung des Blutdrucks folgt dem Anstieg der sympathischen Aktivität verzögert.

3. Die Reagibilität und Empfindlichkeit im intakten Mesenterialpräparat von SHR, WKY und NR

Die Aktivität adrenerger Neurone ermöglicht durch die Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin eine lokale sympathisch-adrenerge Feinregulation der Effektorzellen mit adrenergen Rezeptoren. Bei den vorliegenden Untersuchungen ist die intakte präkapilläre Widerstandsgefäßbahn der Effektor, der indirekt durch nervale Stimulation aktiviert wird. Der humorale Tonus von Widerstandsgefäßen wird durch zentral oder lokal freigesetzte Transmitter unterhalten. Die Einwirkung auf den Effektor erfolgt in diesem Fall aus dem Intravasalraum.

In der im Methodikteil beschriebenen Weise wurden Dosis-Wirkungskurven unter Verwendung von Noradrenalin als Stimulus bei spontan hypertonen (SHR, n = 5) und normotonen (WKY, n = 5; NR, n = 5) Ratten erstellt. Das Alter der Tiere betrug bei SHR 231 ± 2, bei WKY 232 ± 2 und bei NR 228 ± 6 Tage. Der systolische Blutdruck betrug bei SHR 214 ± 22, bei WKY 132 ± 11 und bei NR 140 ± 3 mmHg. Das Körpergewicht der Ratten betrug bei SHR 250 ± 15 g, bei WKY 257 ± 22 g und bei NR 322 ± 46 g.

Die verwendeten Noradrenalinkonzentrationen waren 0.18, 0.46, 0.61, 0.92, 1.23, 1.84 und 4.60 x 10^{-6} g pro ml Perfusat. Diese Konzentrationen wurden bei der Untersuchung aller drei Tierstämme angewendet.

Bei den normotonen Tieren NR und WKY war bei keiner Konzentrationsstufe ein signifikanter Unterschied zwischen den sich entsprechenden Reaktionen. Im Vergleich zu den normotonen Tieren war bei spontan hypertonen Tieren außer bei der niedrigsten Konzentration bei allen anderen ein deutlich stärkerer Anstieg des Perfusionsdrucks zu verzeichnen. Bei maximaler Stimulierung betrug der durchschnittliche Druckanstieg bei WKY 125 ± 15, bei NR 155 ± 7 und bei SHR 289 ± 19 mmHg. Der Druckanstieg bei maximaler Aktivierung unterschied sich von dem bei WKY und NR um die Faktoren 2.3 bzw. 1.9. Die Dosiswirkungskurven von spontan hypertonen Tieren

zeigten im Vergleich zu den normotoner Tiere eine Linksverschiebung in ihrem Verlauf, eine vergrößerte Steigung und einen höheren maximalen Druckanstieg.

Abb. 10 zeigt die gemittelten Dosiswirkungskurven von SHR, WKY und NR bei Aktivierung des Mesenterialpräparats durch Infusion von Noradrenalinlösungen verschiedener Konzentration.

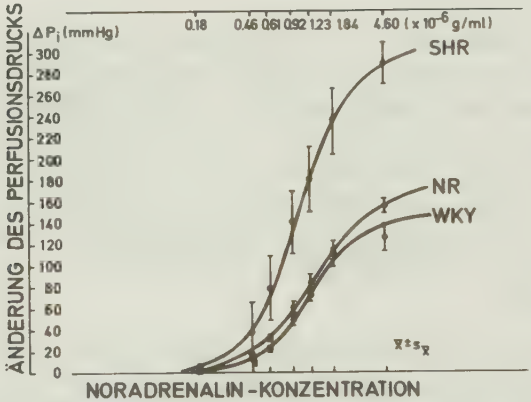


Abb. 10: Die Änderung des Perfusionsdrucks in Abhängigkeit von der lokalen Noradrenalinkonzentration. Die Dosiswirkungskurve von SHR zeichnet sich aus durch eine Linksverschiebung, eine größere Steilheit und eine gesteigerte Reaktivität im maximalen und submaximalen Bereich im Vergleich mit Dosiswirkungskurven normotoner Kontrollen.

Reizfrequenzantwortkurven vom Mesenterialpräparat hypertoner und normotoner Tiere wurden nach der im Methodikteil beschriebenen Technik durchgeführt. Als Versuchstiere dienten spontan hypertone Ratten (SHR, n = 10) und normotone Ratten (WKY, n = 8; NR, n = 8). Das Alter der Tiere betrug

bei SHR 366 ± 25, bei WKY 288 ± 12 und bei NR 320 ± 10 Tage. Der systolische Systemblutdruck betrug bei SHR 170 ± 6, bei WKY 110 ± 6 und bei NR 116 ± 3 mmHg. Das Körpergewicht der Ratten betrug bei SHR 234 ± 13, bei WKY 288 ± 13 und bei NR 355 ± 26 g. Der Plexus mesentericus sup. dieser Tiere wurde mit den Reizfrequenzen 1, 2, 4, 8, 16, 32 und 64 Hz stimuliert. Die Impulsdauer betrug 1 ms, die Reizspannung 5 Volt.

Bei den normotonen Tiergruppen NR und WKY ließ sich bei keiner Reizfrequenz ein signifikanter Unterschied zwischen den sich entsprechenden Reaktionen nachweisen. Im Vergleich mit den normotonen Tieren war bei spontan hypertonen Tieren, außer bei der niedrigsten Stimulationsfrequenz, bei allen anderen Frequenzen ein deutlich stärkerer Anstieg des Perfusionsdrucks zu verzeichnen. Bei maximaler Stimulation beispielsweise betrug der durchschnittliche Druckanstieg bei WKY 64 ± 23, bei NR 65 ± 10 und bei SHR 171 ± 27 mmHg. Der Druckanstieg unter maximaler Stimulation bei SHR unterschied sich von dem normotoner Ratten um den Faktor 2.6. Die Reizfrequenzantwortkurven vom Mesenterialpräparat spontan hypertoner Ratten zeigten im Vergleich zu denen normotoner Tiere eine Linksverschiebung in ihrem Verlauf, eine größere Steigung und einen vermehrten maximalen Druckanstieg. In Abb. 11 sind die gemittelten Reizfrequenzantwortkurven von SHR, WKY und NR bei efferenter Stimulation des Plexus mesentericus sup. aufgetragen.

Zur Bestimmung der Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur wurden neben der Untersuchung der Schwellenempfindlichkeit die halbeffektive Reizfrequenz bei efferenter elektrischer Stimulation des Plexus mesentericus sup. sowie die ED_{50} bei Aktivierung der Gefäßmuskulatur im Mesenterium durch Noradrenalininfusion berechnet.

Als Versuchstiere dienten bei Aktivierung der Gefäßmuskulatur durch Noradrenalininfusion Tiere im Alter von acht Monaten; bei der elektrischen Stimulation des Plexus mesentericus

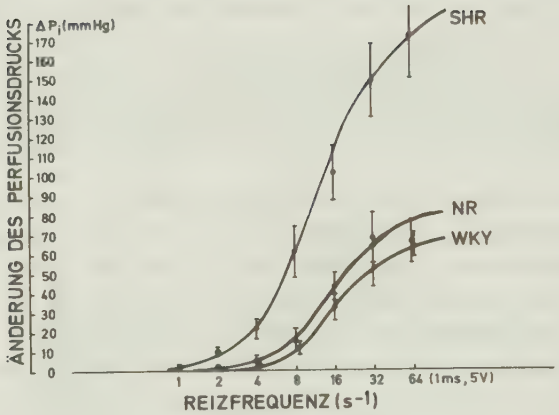


Abb. 11: Reizfrequenzantwortkurven am isolierten, perfundierten Mesenterialpräparat von normotonen (WKY, NR) und hypertonen (SHR) Tieren. Wie bei den Noradrenalin-DWK wird eine Linksverschiebung, eine größere Steilheit und eine gesteigerte Reaktivität im maximalen und submaximalen Bereich bei SHR deutlich.

sup. betrug das Alter der Tiere 10 - 12 Monate. Der Systemblutdruck der spontan hypertonen Tiere unterschied sich signifikant von dem der normotonen Kontrollgruppen.
Die Abb. 12 und 13 zeigen die Versuchsergebnisse als Säulendiagramme.

Die halbmaximale Reizfrequenz betrug bei SHR (n = 7) 11.5 $\pm$ 2.1 Hz, bei WKY (n = 7) 15.9 $\pm$ 1.3 Hz und bei NR (n = 7) 21.4 $\pm$ 2.6 Hz. Die ED_{50} bei Noradrenalininfusion betrug bei SHR (n = 5) 0.856 + 0.16 $\cdot 10^{-6}$ g/ml $\cdot$ min, bei WKY (n = 5) 1.162 $\pm$ 0.10 $\cdot 10^{-6}$ g/ml $\cdot$ min und bei NR (n = 5) 1.607 $\pm$ 0.19 $\cdot 10^{-6}$ g/ml $\cdot$ min.

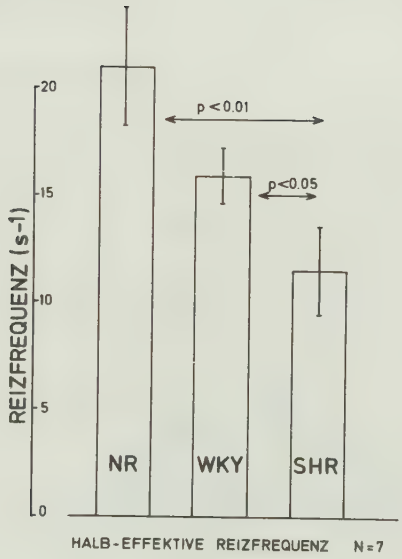


Abb. 12: Die signifikant niedrigere halbeffektive Reizfrequenz bei SHR wird im Sinne einer höheren Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur der Mesenterialstrombahn im Vergleich mit normotonen Kontrollen gewertet.

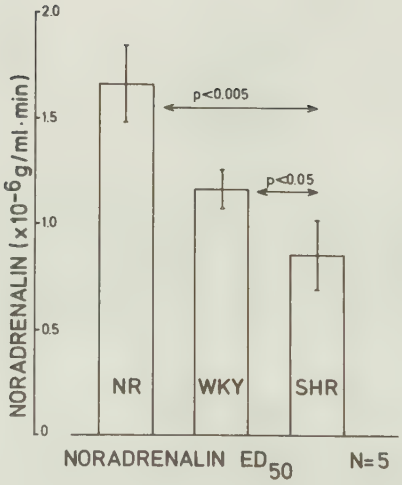


Abb. 13: Bei humoraler Gefäßaktivierung mit Noradrenalin ist die ED_{50} bei SHR signifikant niedriger als bei normotonen Kontrollen - ein Hinweis auf eine gesteigerte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur in der Mesenterialstrombahn spontan hypertoner Ratten.

Bei beiden Untersuchungen konnte eine signifikant erhöhte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur festgestellt werden, wobei der Unterschied zwischen WKY und SHR geringer war als bei den nicht verwandten NR und SHR. Das jeweilige Signifikanzniveau kann den Abbildungen 12 und 13 entnommen werden.

4. Nicht-adrenerge Gefäßstimulation und Schwellenbestimmung

Nicht-adrenerge Gefäßstimulation

Nachdem eine gesteigerte Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur im Mesenterialpräparat von spontan hypertonen Tieren bei Aktivierung durch Noradrenalin festgestellt werden konnte, wurde der Frage nachgegangen, ob diese Hyperreaktivität auch bei anderen Aktivierungsarten der Gefäßmuskulatur zu beobachten sei. Zu diesem Zweck wurde eine grob äquivalente Aktivierung der Gefäßmuskulatur mittels einer depolarisierenden KCl - Lösung (130 mM) und einer hohen Dosis von Vasopressin durchgeführt. Wie Abb. 14 zeigt, ergab sich bei jeder Aktivierungsart eine hoch signifikante (p mindestens <0.001) Steigerung der vasokonstriktorischen Reagibilität, die als Perfusionsdruckänderung im stromkonstanten System gemessen wurde. Die gesteigerte Reagibilität der hypertonen Widerstandsgefäßbahn ist also nicht auf die sympathisch-noradrenerge Aktivierung beschränkt.

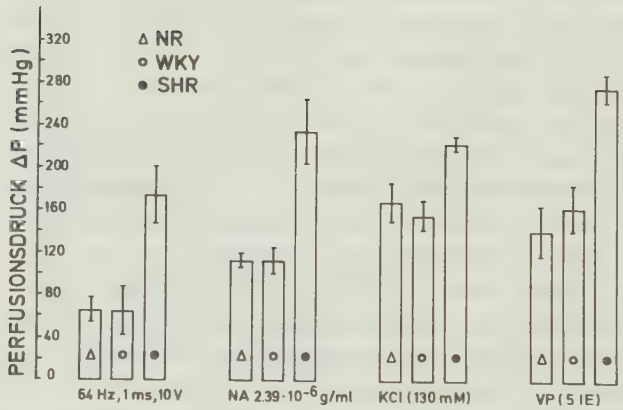


Abb. 14: Vergleich annähernd äquieffektiver Konzentrationen vasoaktiver Substanzen. Eine signifikante Steigerung der Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur bei SHR ist bei adrenerger wie nicht-adrenerger Aktivierung nachweisbar.

Schwellenbestimmung

Es wurden Tiere zweier Altersstufen verwendet. Das Alter der älteren Tiergruppe betrug bei SHR (n = 3) 197 ± 1, bei WKY (n = 6) 197 ± 0.5 und bei NR (n = 3) 167 ± 3 Tage. Der systolische Blutdruck betrug bei SHR 220 ± 20, bei WKY 103 ± 14 und bei NR 133 ± 3 mmHg. Das Körpergewicht betrug bei SHR 253 ± 13, bei WKY 264 ± 19 und bei NR 443 ± 54 g.

Bei der Versuchsgruppe der jungen Tiere betrug das Alter bei SHR (n = 6) 36 ± 1, bei WKY (n = 6) 33 ± 0.5 und bei NR (n = 4) 32 ± 0.5 Tage. Das Körpergewicht betrug bei SHR 68 ± 5, bei WKY 63 ± 4 und bei NR 85 ± 3 g. Der systolische Blutdruck betrug bei SHR 105 ± 4, bei WKY 105 ± 4 und bei NR 100 ± 5 mmHg.

Folgende Werte wurden als Schwellendosis bei Stimulation mit Noradrenalin für die 6 Monate alten Tiere bestimmt: SHR 0.216 ± 0.003 · 10^{-6} g/ml · min; WKY 0.289 ± 0.068 · 10^{-6} g/ml · min; NR 0.463 ± 0.062 · 10^{-6} g/ml · min.

Bei den vier Wochen alten Tieren lautete das Ergebnis für SHR 0.630 ± 0.049 · 10^{-6} g/ml · min, für WKY 0.637 ± 0.156 · 10^{-6} g/ml · min und für NR 0.813 ± 0.107 · 10^{-6} g/ml · min.

Bei Stimulation mit depolarisierender KCl - Lösung lag die Schwellendosis für die drei Monate alten Tiere für SHR bei 4.25 ± 0.30, für WKY bei 5.47 ± 0.99 und für NR bei 6.89 ± 1.15 mM/l. Bei den vier Wochen alten Tieren lag die Schwellendosis für SHR bei 6.83 ± 1.26, für WKY bei 6.83 ± 0.21 und für NR bei 7.38 ± 0.83 mM/l.

Die oben angegebenen Aktivierungskonzentrationen von KCl waren zusätzlich zur physiologischen Konzentration von 4.6 mM/l im Perfusat enthalten. Abb. 15 stellt das Ergebnis dieser Untersuchung in Form eines Säulendiagramms dar.

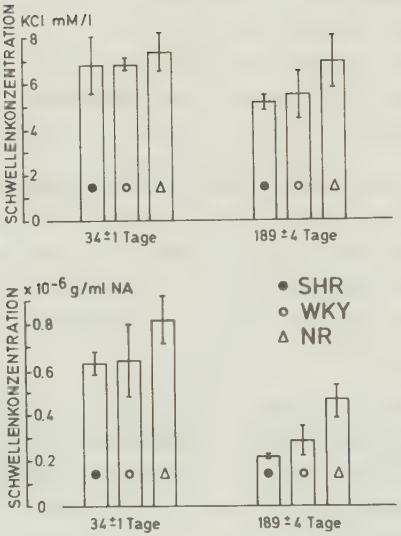


Abb. 15: Bestimmung der Schwellenkonzentration als zusätzliches Charakteristikum der Empfindlichkeit.
Als Schwelleneffekt wurde eine Steigerung des Perfusionsdrucks um 5 % genommen.
Die Schwellenempfindlichkeit war bei hypertonen Tieren im Vergleich zu den verwandten WKY weder bei adrenerger noch bei nicht-adrenerger Stimulation unterschiedlich.
Beachte: die altersabhängige Abnahme der Schwellenempfindlichkeit.

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Schwellenkonzentration konnte nur bei Stimulation mit Noradrenalin zwischen spontan hypertonen Ratten und den nicht verwandten normotonen Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Hochsignifikant stellte sich die altersabhängige Abnahme der Schwellenkonzentration für Nor-

adrenalin bei allen drei Vergleichsgruppen der Versuchstiere dar. Der Aussagewert von Schwellenkonzentrationsbestimmungen wird im Rahmen der Diskussion näher erörtert.

5. Die Reagibilität des hypertonen Gefäßsystems bei Aktivierung mit Noradrenalin in Abhängigkeit vom Lebensalter

Die Untersuchung der Altersabhängigkeit der Noradrenalinreagibilität wurde am Mesenterialpräparat normotoner und spontan hypertoner Tiere durchgeführt. In Abb. 16 sind der mittlere Systemblutdruck und das gemittelte Alter der verwendeten drei Versuchstiergruppen von jeweils drei Altersstufen aufgeführt und die Versuchsergebnisse graphisch dargestellt.

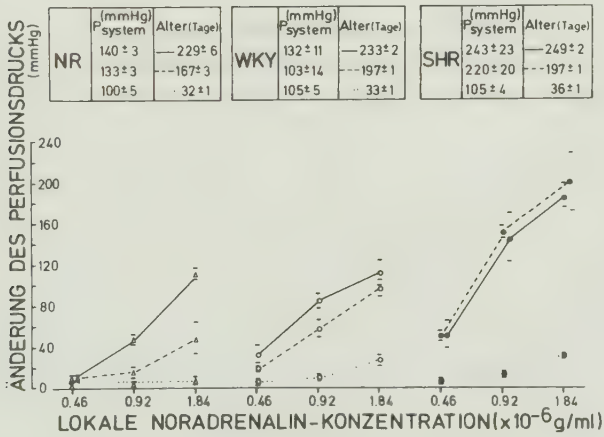


Abb. 16: Altersabhängiger Verlauf von Noradrenalin-DWK bei drei unterschiedlichen Rattenstämmen. Die altersabhängige Versteilerung der Dosiswirkungskurven ist bei hypertonen Tieren akzeleriert.

Es konnte nachgewiesen werden, daß der Perfusionsdruck des Mesenterialpräparats bei sich entsprechenden Noradrenalinkonzentrationen als Stimulus der Gefäßreaktion mit zunehmendem Alter der Versuchstiere ebenfalls zunahm. In bezug auf die Dosiswirkungskurven von Noradrenalin ergab sich damit eine deutlich altersabhängige Versteilerung, d.h. eine Zunahme der Reagibilität mit fortschreitendem Alter bei gleicher Wirkstoffkonzentration. Dies zeigt, daß bei spontan hypertonen Tieren mit stabilem Hochdruck eine erhöhte Reagibilität der Gefäßwandmuskulatur auf die Applikation von Noradrenalin hin vorhanden ist. Ein besonderer Aspekt zur Altersabhängigkeit der Noradrenalin-DWK ist darin zu sehen, daß bereits die mittlere Altersgruppe die maximale Steilheit erreichte, die normale altersabhängige Versteilerung also früh erreicht wurde.

D I S K U S S I O N

Die Tatsache, daß spontan hypertone Ratten aus dem OKAMOTO-AOKI-Stamm bereits wenige Wochen nach der Geburt einen erhöhten Blutdruck entwickeln und innerhalb von zwei Jahren alle klinischen Hypertoniestadien durchlaufen (OKAMOTO et al., 1967), führte dazu, daß diese Tiere als Modell erforscht werden (TRIPPODO und FROHLICH, 1981) für pathophysiologische Aspekte der essentiellen Hypertonie.

Trotz der Übereinstimmung im phasenhaften Verlauf und im Krankheitsbild mit der essentiellen Hypertonie beim Menschen stellt sich grundsätzlich die Frage nach der Allgemeingültigkeit und Übertragbarkeit der mit Versuchstieren gewonnenen Befunde auf andere Spezies. Das Auftreten verschiedener Genotypen im Laufe der Züchtung bei den zur Forschung verwendeten Tieren, die sich sowohl quantitativ als auch qualitativ bezüglich der Faktoren, welche den Blutdruck beeinflussen, unterscheiden, schränkt die Vergleichbarkeit der Versuchsergebnisse ein und macht es notwendig, die für die Fragestellung der Arbeit am besten geeigneten Tiere sorgfältig auszuwählen (McGIFF, 1981). Demnach scheint es gerechtfertigt zu sein, das Spektrum grundsätzlich möglicher Regulationsmechanismen und pathogenetischer Determinanten an solchen Tiermodellen zu erforschen. Außerdem müssen bei der Übertragung der am isolierten Präparat gewonnenen Versuchsergebnisse auf den Gesamtorganismus alle Modifikationsmöglichkeiten der entsprechenden Lebewesen in die Überlegungen miteinbezogen werden.

Wegen der Schwierigkeit, das Widerstandsverhalten der kleinen Arterien und Arteriolen direkt zu erfassen, wird im Rahmen dieser Arbeit auf die perfundierte Gefäßbahn zurückgegriffen. Für die Wahl des Mesenterialpräparats zur Untersuchung der Fragestellungen sprechen dabei mehrere Gründe. So weist die dichte Innervation der Mesenterialgefäße auf ihre

signifikante Rolle bei der Blutdruckregulation hin (FURNESS und MARSHALL, 1974). Mit dem Mesenterialpräparat steht ein intaktes Gefäßsystem zur Verfügung. Allerdings ist die Vernetzungsstruktur der mesenterialen Endstrombahn im spontan hypertonen Tier durch eine ausgeprägte Rarefikation gekennzeichnet, und die vorgeschalteten kleinen Widerstandsgefäße weisen einen reduzierten Verzweigungsgrad auf (HENRICH und HEINE, 1979). Die gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sind wichtige Charakteristika dieses Präparats im Gegensatz zur ausgeprägten Irritabilität des in-vivo - Präparats (HENRICH und TIMM, 1981). Wie bereits in der Einleitung angedeutet, hat die Verwendung des in-vitro - Präparats darüber hinaus den Vorteil, daß zentrale und reflektorische Einflüsse auf das zu untersuchende Gefäßsystem ausgeschlossen sind und so das Ursache - Wirkungsverhältnis optimal eingegrenzt werden kann.

Die den physiologischen Verhältnissen nahekommende Art der Gefäßstimulation ist die efferente elektrische Reizung. Der Vorteil des Mesenterialpräparats ist darin zu sehen, daß die sympathisch efferente Gefäßinnervation im gut darstellbaren Mesenterialplexus vorhanden ist. Es ist angeblich möglich, auch bei Applikation von Reizelektroden direkt am Muskelpräparat die glatte Muskulatur über Nervenleitung indirekt zu reizen (DUCKLES und SILVERMAN, 1980). Bei dem in dieser Arbeit beschriebenen Vorgehen entfallen aber diese Schwierigkeiten, indem der Plexus mesentericus sup. präparatorisch dargestellt wird und an diesem die Reizelektroden direkt angebracht werden. Zur Vermeidung einer Transmitterverarmung bei länger dauernder Stimulation des Plexus wurde eine konstante niedrige Konzentration von Noradrenalin ständig infundiert. Mit diesem Kunstgriff war eine gute Reproduzierbarkeit der vasokonstriktorischen Reizerfolge gewährleistet. Außerdem war es möglich, sogar Gefäßeinstellreaktionen bei Reizperioden von 4 Minuten und länger zu erhalten. Es war also in vitro die Stimulation des mesenterialen

Gefäßsystems sowohl humoral durch intravasale Wirkstoffgabe als auch indirekt nerval durch efferente elektrische Stimulation des Plexus mesentericus möglich.

Natürlich ist das Reaktionsverhalten einer solchen Gefäßbahn nur in toto beurteilbar; es kann keine Zuordnung zur Größe bzw. zum Verzweigungsgrad der Widerstandsgefäße erreicht werden. Die Perfusion der Mesenterialstrombahn gewährleistete eine gute Standardisierbarkeit trotz des Fehlens wesentlicher Eigenschaften des Blutes. Die Perfusion erfolgte stromstärkekonstant - ebenfalls ein wesentlicher Unterschied zu der mehr druckkonstanten Durchströmung der Gefäßbahn unter in-vivo - Bedingungen. Dafür war bei konstanter Infusion des Wirkstoffs eine stets gleich bleibende lokale Konzentration derselben gegeben.

Die vorliegenden Untersuchungen stellen auch einen Versuch dar, unter Einbeziehung von Teilergebnissen aus der Literatur morphologische Grundlagen der sympathisch-adrenergen Regulation des Gefäßtonus im hypertonen Gefäßsystem im Vergleich zum normotonen Gefäßsystem funktionell zu analysieren.

Bei der vergleichenden Betrachtung des Gefäßtonus von hypertonen und normotonen Tieren empfiehlt es sich, den p a s s i v e n Gefäßtonus nach völliger Ausschaltung des Tonus durch Ca^{++}-Antagonisten oder durch andere negativ myotrop aktive Substanzen vom R u h e t o n u s am denervierten Präparat und schließlich vom aktiven sympathisch-adrenerg bzw. humoral bedingten Tonus zu unterscheiden. Demnach ist beim passiven Gefäßsystem jeder aktive Tonus ausgeschaltet, beim denervierten Präparat stellt sich nach einiger Zeit ein spontaner myogener Tonus ein; beim innervierten Gefäßsystem kommt noch ein mehr oder minder ausgeprägter sympathisch-adrenerger und/oder humoraler Tonus hinzu. Anhand der Perfusionsversuche konnte nachgewiesen werden, daß am passiven Mesenterialpräparat spontan hypertoner Ratten der Strömungswiderstand si-

gnifikant höher ist als bei den normotonen Kontrollen. Dieser erhöhte Strömungswiderstand bei SHR kann nur morphologisch-strukturell bedingt sein, nachdem jeder aktive Tonus ausgeschlossen wurde. Zum einen wird in der Literatur auf strukturelle Veränderungen in der Wand der Widerstandsgefäße hingewiesen (FURUYAMA, 1962; PICKERING, 1968; FOLKOW et al., 1970a; BOHLEN und LOBACH, 1978; HEINE und HENRICH, 1979; u.v.a.), zum andern veröffentlichten HUTCHINS und DARNELL (1974) Befunde, wonach im M. cremaster spontan hypertoner Ratten im Vergleich mit normotonen Kontrollen die Anzahl der Arteriolen bis 40 µm Durchmesser um 50 % vermindert sei. Diese Rarefikation von Widerstandsgefäßen beruht nach HENRICH und HEINE (1979) auf einem reduzierten arteriolären Verzweigungsgrad dieser Gefäße. Sowohl durch eine Verminderung des Gesamtquerschnitts durch Rarefikation als auch durch Lumeneinengung bei der einzelnen Arteriole infolge einer Mediahypertrophie (PICKERING, 1968; FOLKOW et al., 1970a,b) kann im Perfusionspräparat hypertoner Tiere bei Durchströmung mit dem gleichen Volumen pro Zeiteinheit wie bei den normotonen Kontrollen ein erhöhter Widerstand resultieren. Dieser erhöhte Widerstand mag somit auf einer Erhöhung des seriellen Widerstands infolge einer Gefäßwandverdickung durch Hypertrophie der glatten Muskelzellen und der Zunahme der nichtkontraktilen Wandbestandteile in Arterien (HEINE und HENRICH, 1979; WARSHAW et al., 1979) beruhen, kann aber auch strukturell durch Zunahme des parallelen Widerstands infolge Rarefikation und eines reduzierten Verzweigungsgrads im präkapillären Widerstandsgefäßabschnitt (HENRICH et al., 1977) bedingt sein.

Wie bereits erwähnt, stellt sich am denervierten Präparat ein spontaner myogener Tonus ein. Dieser Sachverhalt wirft die Frage auf, ob der sich bei präkapillären Widerstandsgefäßen hypertoner Tiere von dem normotoner Kontrollen unterscheidende Gehalt an kontraktilen Elementen gleichsinnige Veränderungen des spontanen myogenen Tonus zur Folge habe. MULVANY und

Mitarbeiter fanden im Rahmen histologischer Untersuchungen eine Vermehrung der glatten Gefäßmuskulatur bei kleinen Arterien der Mesenterialstrombahn spontan hypertoner Ratten im Vergleich mit normotonen Kontrollen. Der mittlere Durchmesser der Gefäße betrug bei diesen Untersuchungen allerdings mehr als 150 µm. WARSHAW et al. (1979) untersuchten zylindrische arterielle Gefäßsegmente mit einem Durchmesser von etwa 170 µm aus der Mesenterialstrombahn von SHR- und WKY-Ratten und stellten fest, daß der angeborene Bluthochdruck bei Ratten mit der Entwicklung einer gesteigerten Gefäßkontraktilität verbunden sei, die auf einer größeren Zahl glatter Muskelzellen beruhe, deren Kontraktionseigenschaften allerdings den Muskelzellen normotoner Gefäße gleichen sollen. Diese Befunde lassen sich bei Arteriolen nicht bestätigen; auch die Vermehrung der nicht-kontraktilen Wandbestandteile wird nur bei größeren Gefäßen beschrieben (FISCHER, 1976; HEINE und HENRICH, 1979). Zusätzlich werden Änderungen im Aktivierungsmechanismus im Sinn einer erhöhten intrazellulären Ca^{++}-Konzentration mit erhöhter Verfügbarkeit diskutiert (JONES, 1974; WEI et al., 1976; SUTTER et al., 1977; PFEILMEIER, 1980).

Die bei den vorliegenden Untersuchungen dieser Arbeit angewendete Methodik kommt den physiologischen Verhältnissen am lebenden Organismus nahe. Selbstverständlich entfallen auch Fehlermöglichkeiten wie eine fixationsbedingte Gefäßwandveränderung mit resultierender Lumeneinengung. Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse bei der Untersuchung des spontanen Gefäßtonus am denervierten Präparat scheinen die oben genannten Befunde zu bestätigen. Es konnte nachgewiesen werden, daß am denervierten Mesenterialpräparat spontan hypertoner Ratten eine über das Maß, welches beim passiven Präparat gefunden wurde, hinausgehende Widerstandserhöhung, die deutlich über der normotoner Kontrollen liegt, vorhanden ist.

Der Gefäßtonus in der denervierten Strombahn ist zusätzlich noch höher als in der passiven Strombahn.

Dieser Befund führt zur Frage, ob der erhöhte Gefäßtonus im Rahmen der essentiellen Hypertonie primärer, kausaler oder sekundärer, adaptiver Natur sei. Nach Ansicht von FOLKOW und seinen Mitarbeitern führt die Mediahypertrophie zu einer Einengung des Gefäßlumens und dadurch bereits bei maximaler Vasodilatation zur Widerstandserhöhung im spontan hypertonen System und zu einer Versteilerung der Dosis-Wirkungs-Kurve mit erhöhter Maximalantwort bei Stimulation unter stromstärkekonstanter Perfusion (FOLKOW et al., 1970a, 1970b; SIVERTSSON, 1970). Diese Autoren betonen die primäre, also kausale Natur des Gefäßtonus bei der Genese der essentiellen Hypertonie, ohne jedoch eine ausreichende Evidenz vorzulegen.

Andererseits gibt es Berichte über einen sogar weiteren Lumendurchmesser an den kleinen Gefäßen unter Ruhebedingung bei spontan hypertonen Ratten (HUTCHINS und DARNELL, 1974; HENRICH et al., 1977; BOHLEN und LOBACH, 1978; HENRICH et al., 1978; HENRICH und EDER, 1979).

Bei der artifiziellen Perfusion einer hypertonen Gefäßbahn ist jedoch zu bedenken, daß eine Gefäßbahn in vivo weniger stromstärke- als druckkonstant, und dies auf einem erhöhten Niveau, durchströmt wird. Diesem Aspekt tragen die vorliegenden Untersuchungen nicht Rechnung, obwohl man davon ausgehen kann, daß die Stromstärke zumindest im Bereich der Mikrozirkulation die geregelte Größe darstellt (HENRICH et al., 1977). Beim Absenken des intravasalen Drucks auf gleiche Höhe im hypertonen und normotonen Gefäßgebiet muß sich durch eine verstärkte Lumeneinengung in den großen hypertonen Gefäßen ein erhöhter Widerstand ergeben. Dieser Tatsache trägt die Fixierungstechnik unter erhöhtem intravasalem Druck (FURUYAMA, 1962) teilweise Rechnung, womit dieser Untersucher die fixationsbedingt übermäßige Schrumpfung des Präparats vermeiden wollte. Dennoch entspricht diese Technik noch immer nicht der Realität, der im hypertonen Gefäßsystem ein erhöhter intravasaler Druck entspricht. Der Aspekt eines

erhöhten Ruhetonus im denervierten hypertonen Gefäßsystem wird besonders relevant bei einer Perfusion mit sehr niedrigen Stromstärken, wobei die starke Einengung bis zum völligen Verschluß des Gefäßlumens den Strömungswiderstand gegen unendlich gehen läßt (BERNE and LEVY, 1972).

Im Gegensatz zur FOLKOWschen Vorstellung einer eingeborenen primären Neigung zur Mediahypertrophie halten andere Autoren die Mediaverdickung in großen Widerstandsgefäßen für ein sekundäres, adaptives Geschehen als Reaktion auf eine erhöhte Wandspannung. Diese Auffassung wird durch die Tatsache gestützt, daß durch einen hohen Perfusionsdruck eine Mediahypertrophie sekundär induziert werden kann (BEVAN et al., 1976), sowie durch die Möglichkeit, mittels medikamentöser Behandlung der Hypertonie die Entwicklung einer Mediahypertrophie zu verzögern bzw. zu verhindern (FOLKOW et al., 1972; LJUNG et al., 1975) bzw. einen bereits vorhandenen vermehrten Gehalt an glatten Muskelzellen zu vermindern (WARSHAW et al., 1980).

Es sei nochmals betont, daß diese durch Hypertrophie bzw. Hyperplasie bedingte Verdickung der Gefäßwand bei großen Gefäßen mit einem Innendurchmesser von mindestens 150 µm beobachtet wird, während die eigentliche Widerstandsregulation in den Arteriolen mit einem kleinen Lumen erfolgen dürfte (HENRICH et al., 1980; HENRICH und HERTEL, 1981).

Ein Parameter, der für die Regulation des aktiven peripheren Gefäßwiderstands eine wesentliche Rolle spielt, ist das Ausmaß der sympathischen efferenten Aktivität, welches auf das Widerstandsgefäßsystem einwirkt; aber auch die Reaktivität und die Empfindlichkeit des glatten Gefäßmuskels sowie die Rolle des Kalziums bei den Aktivierungsmechanismen sind in diesem Zusammenhang zu diskutieren.

Eindeutig dominierend in der Literatur sind Berichte, welche eine Steigerung der sympathischen Aktivität bei Tieren mit spontaner Hypertonie im Vergleich mit normotonen Kontrollen beschreiben (OKAMOTO et al., 1967; IRIUCHIJAMA,

1973; JUDY et al., 1976; JUDY et al., 1978; SCHÖMIG et al., 1978; HENRICH und EDER, 1979). Eine Bestätigung dieser Befunde für den Menschen wurde jüngst publiziert (WALLIN et al., 1981). Trotz des unterschiedlichen experimentellen Vorgehens der einzelnen Autoren (z.B. mechanische oder pharmakologische Blockade der Entstehung und Leitung der sympathischen Aktivität vom ZNS bis zum glattmuskulären Effektor bei gleichzeitiger Registrierung der Kreislaufparameter, direkte Ableitung der sympathischen Aktivität am Nerven als Einzelfaser- oder Multifaserableitung, biochemische Bestimmung von Plasmakonzentrationen der Katecholamine) kommen sie doch zu dem Ergebnis, daß die erhöhte sympathische Aktivität möglicherweise ursächlich am Entstehen der essentiellen Hypertonie beteiligt ist. Im Einklang mit dieser Auffassung stehen die Befunde, die im Rahmen dieser Arbeit mittels Multifaserableitung der sympathischen Aktivität am Plexus mesentericus gewonnen wurden. Die sympathische Aktivität (Impulse pro Zeiteinheit) im Plexus mesentericus spontan hypertoner Ratten war gegenüber den normotonen Vergleichsgruppen signifikant erhöht, und zwar bei Tieren höheren Alters mit ausgeprägtem Bluthochdruck, aber auch bei den jüngeren, die sich noch im prähypertensiven Stadium befanden.

Zu einem analogen Ergebnis kommen SCHÖMIG et al. (1978), welche die sympathische Aktivität durch die Bestimmung der Plasmakatecholamine bei gleichzeitiger Messung der neuronalen und extraneuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin am isolierten Mesenterialpräparat ermittelten. Nach ihren Angaben ist die Noradrenalinkonzentration im Plasma bei spontan hypertonen Ratten im Alter von 5, 12, 15 und 28 Wochen um 50 % im Vergleich zu normotonen Kontrollen bei unveränderter neuronaler und extraneuronaler Wiederaufnahme erhöht. Aufgrund der unveränderten Adrenalinkonzentration bei hypertonen Tieren wird eine gesteigerte Stimulation der Nebenniere ausgeschlossen und die erhöhte Noradrenalinkonzentration auf eine gesteigerte Transmitterfreisetzung der sympathischen Nervenendigungen durch gesteigerte Efferenz zurückgeführt. Die enge Korrelation der sympathischen Aktivität mit dem Plasmanor-

adrenalingehalt wird vor allem von YAMAGUCHI and KOPIN (1979) und WALLIN et al. (1981) betont.

Wie verhält sich nun der Effektor, die glatte Gefäßmuskulatur, unter dem Einfluß unterschiedlicher nervaler Aktivierung oder humoraler Transmittereinwirkung? Das Mesenterialpräparat in Verbindung mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Technik der efferenten nervalen Stimulation ist aus den anfangs erwähnten Gründen zur Untersuchung dieser Frage in hervorragender Weise geeignet. Zur Analyse des Reaktionsverhaltens der Mesenterialstrombahn auf nervale oder humorale Stimulation hin ist es notwendig, die maximalen Reizantworten, die Lage der Dosis-Wirkungskurven bzw. Reiz-Antwortkurven sowie die Schwellenempfindlichkeiten und die ED_{50}-Konzentrationen bzw. halbmaximalen Reizfrequenzen zu bestimmen (TRENDELENBURG, 1963; KALSNER, 1974). Den Dosis-Wirkungskurven und den Reiz-Antwortkurven von spontan hypertonen Ratten ist gemeinsam, daß sie sich von den normotonen Kontrollen durch eine Linksverschiebung im Verlauf, eine vergrößerte Steigung und einen höheren maximalen Druckanstieg unterscheiden. Bei beiden Stimulationsarten wies die glatte Gefäßmuskulatur spontan hypertoner Ratten eine höhere Empfindlichkeit als die der normotonen Kontrollen auf. Die Empfindlichkeit wurde jeweils mittels Berechnung der ED_{50} bestimmt. Theoretisch ist zwar die Ermittlung der Schwellendosis ein geeignetes Verfahren, um Unterschiede der Empfindlichkeit darzustellen, in der Praxis hängt jedoch die Schwelle von der Genauigkeit und Empfindlichkeit der zu ihrer Bestimmung verwendeten Untersuchungsmethode ab, so daß die Schwelle an sich kaum objektiv definiert werden kann.

Trotz dieser Bedenken wurde im Rahmen dieser Arbeit der Versuch einer Schwellenbestimmung der Mesenterialstrombahn bei spontan hypertonen und normotonen Ratten unternommen. Stimuliert wurden dabei die Gefäßbahnen mit einer depolarisierenden KCl-Lösung sowie durch Noradrenalin. Ein deutlich signifikanter Unterschied bezüglich der Schwellenempfindlichkeit konnte nur bei Stimulation mit Noradrenalin zwischen den spon-

tan hypertonen Tieren und der nicht verwandten normotonen Kontrollgruppe gefunden werden. Dagegen war eine hochsignifikante Verstärkung der Vasokonstriktion bei spontan hypertonen Ratten auch bei nicht-adrenerger Gefäßstimulation mittels Vasopressinapplikation und KCl-Depolarisation im Vergleich mit normotonen Kontrollen zu verzeichnen. Die dem erhöhten maximalen Druckanstieg bei Stimulation mit Noradrenalin zugrundeliegende Hyperreaktivität der glatten Gefäßmuskulatur ist in der Literatur unbestritten und wird in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt. Sie steht unter anderem in Einklang mit Befunden von FOLKOW et al. (1970), HALLBÄCK et al. (1971), HÄUSLER und FINCH (1972), SCHÖMIG et al. (1978), LAIS and BRODY (1975, 1978) und WHALL et al. (1980).

Als Ergebnis der Experimente am intakten Gefäßsystem des Hinterbeins oder des Mesenteriums ist der Nachweis einer unspezifischen Hyperreaktivität und einer spezifischen gesteigerten Empfindlichkeit für Noradrenalin der glatten Gefäßmuskulatur anzusehen. Der Befund der Hyperreaktivität der glatten Gefäßmuskulatur wurde auch bei der Untersuchung isolierter, kleiner Arterien des Mesenteriums mit einem Durchmesser von 150 - 200 µm von MULVANY et al. (1978), COX (1979) und WHALL et al. (1980) erhoben. Die Gefäße spontan hypertoner Ratten reagierten auf Noradrenalin mit einer größeren Spannungsentwicklung und Durchmesserverkleinerung als die der normotonen Kontrollen. Eine Steigerung der Empfindlichkeit konnten die Autoren bei dieser Versuchsanordnung dagegen nicht bestätigen.
WHALL et al. (1980) verneinen aber nicht die Existenz einer gesteigerten Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur spontan hypertoner Ratten. Nach ihrer Ansicht wird die gesteigerte Empfindlichkeit durch die von RHO und ALEXANDER (1978) beschriebene und von ihnen bestätigte vermehrte neuronale Noradrenalinaufnahme bei Mesenterialarterien spontan hypertoner Ratten in die Vesikel, welche eine Verminderung der effektiven Noradrenalinkonzentration an den alpha-

Rezeptoren bewirken soll, kompensiert. Im Gegensatz zum Befund am intakten Gefäß sei die gesteigerte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur nach Ausschaltung der Noradrenalinaufnahme in die Vesikel mittels Applikation von 6-OHDA signifikant nachweisbar.
SCHÖMIG et al. (1978) dagegen fanden keinen Unterschied zwischen spontan hypertonen und normotonen Ratten bezüglich der neuronalen und extraneuronalen Noradrenalinaufnahme.

Die Befunde einer unspezifischen Hyperreaktivität und einer spezifischen Überempfindlichkeit für Noradrenalin von Gefäßen spontan hypertoner Ratten stehen im Kontrast zu Berichten von Untersuchern, die sich mit großen Leitungsgefäßen wie Aorten beschäftigen (HALLBÄCK et al., 1979; SHIBATA et al., 1973; HANSEN und BOHR, 1975; SWANY und TRIGGLE, 1980).

Offensichtlich unterscheiden sich die Leitungsgefäße in ihrem Reaktionsverhalten von kleineren Gefäßen, also den eigentlichen Widerstandsgefäßen, prinzipiell.
Erwähnt seien in diesem Zusammenhang auch die Befunde von FOLKOW et al. (1976) und SUTTER et al. (1977). Diese Autoren berichten, daß die Abhängigkeit der glatten Gefäßmuskulatur vom extrazellulären Kalzium mit der Abnahme der Gefäßgröße zunehme. Die These, daß das ausgeprägte Kontraktionsvermögen der glatten Gefäßmuskulatur bei essentieller Hypertonie ein Charakteristikum der kleineren arteriellen Gefäße sei, wird von MULVANY und HALPERN (1977) unterstützt. Allerdings betrug der mittlere Durchmesser der von ihnen untersuchten Gefäße noch 250 µm.
DUSSEAU et al. (1981) untersuchten jüngst die Wirkung von Salbutamol, einem ß-2-Agonisten, auf Arteriolen mit einem Durchmesser von weniger als 35 µm und bestätigten die Hyperreaktivität kleiner Gefäße im Vergleich mit größeren; sie zitieren in diesem Zusammenhang Arbeiten (DULING et al., 1968; GORE, 1972; HUTCHINS et al., 1975), welche den inversen Bezug zwischen Gefäßgröße und Gefäßreagibilität bei Stimulation mit verschiedenen vasoaktiven Substanzen beschrei-

ben. HENRICH und HERTEL (1981) bestätigen diesen Sachverhalt.
Einen in Teilen mit der efferenten Stimulation der sympathisch innervierten Mesenterialstrombahn vergleichbaren Versuch beschreiben NORESSON et al. (1979). Diese Befunde bezüglich eines erhöhten peripheren Gefäßwiderstands stimmen im wesentlichen mit den Ergebnissen, welche im Rahmen dieser Arbeit in vitro am Mesenterialpräparat gewonnen wurden, überein. Die Untersucher deuten jedoch ihre Befunde als Ausdruck einer unspezifischen vaskulären Hyperreaktivität, welche allein auf ein strukturell bedingt vermehrtes Wanddicke - Radius - Verhältnis im Sinne der von FOLKOW et al. (1974) beschriebenen These beruhe. Die Existenz einer spezifischen Überempfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur von spontan hypertonen Ratten, die in der vorliegenden Arbeit von der geringeren halbmaximalen Reizfrequenz hergeleitet wird, bestreiten NORESSON und Mitarbeiter.
Eine Erklärung für die sympathische Hyperreaktivität spontan hypertoner Ratten bieten BUNAG und TAKEDA (1979) an. Sie zeichneten den Aortendruck und die nervale sympathische Aktivität von spontan hypertonen Ratten und normotonen Kontrolltieren während der elektrischen Stimulation des hinteren Hypothalamus auf und kommen im Rahmen ihrer Experimente zu der Folgerung, daß Unterschiede im funktionellen Verhalten dieser anatomischen Struktur zwischen hypertonen und normotonen Ratten für die Entstehung der Hypertonie zumindest mitverantwortlich seien.
DAMPNEY et al. (1979) machen darauf aufmerksam, daß eine relative Hypoxie des Gehirns die Ursache einer gesteigerten sympathischen Aktivität beim hypertonen Tier darstellen könnte. In der Tat konnten SOKOLOWA et al. (1981) das Vorhandensein einer signifikant geringeren Kapillardichte in mehreren Gehirnregionen, allerdings artifiziell, hypertoner Ratten nachweisen. Der Befund, daß auch die sekundär induzierte Hypertonie zu einer Rarefikation kleiner Gefäße führt, weist auf den sekundären Charakter dieses Phänomens hin.

Demgegenüber wird der Hinweis von SCHRAMM und BARTON (1979) auf eine bereits bei sehr jungen, prähypertensiven spontan hypertonen Ratten zu beobachtende erhöhte sympathische Aktivität durch die vorliegenden Ergebnisse mit ihrer deutlichen Altersabhängigkeit bestätigt. Aus Abb. 8 ist zu ersehen, daß die sympathische Aktivität der hypertonen Ratte im Unterschied zu der des normotonen Kontrolltiers im Alter von 7 - 22 Wochen sogar weiter ansteigt.
RASCHER et al. (1978) kommen mit Messungen der Plasmakatecholaminkonzentration von Ratten im Alter von fünf Wochen bzw. 28 Wochen zu einem vergleichbaren Ergebnis.
HERTEL und HENRICH (1981) setzen die Altersstufe, zu der sich ein Unterschied zwischen spontan hypertonen und normotonen Ratten bezüglich der sympathisch-adrenergen Regulation des Gefäßtonus bemerkbar macht, bis in das Neugeborenenalter der Ratten zurück. Das in der vorliegenden Arbeit wieder bestätigte frühzeitige Auftreten der erhöhten sympathischen Aktivität im Rahmen der Hypertonie spricht also eher für deren primäre und kausale Rolle bei der Genese des Krankheitsbilds und gegen ihre Deutung als sekundäres Phänomen.

Zu den ersten, die das terminale Gefäßbett unter dem Gesichtspunkt einer Altersabhängigkeit von Reaktivität und Empfindlichkeit bei Stimulation mit Katecholaminen untersuchten, allerdings an normotonen Wistar-Ratten, gehören HRUZA und ZWEIFACH (1967). Die Autoren fanden eine altersabhängig zunehmende Reaktivität der glatten Gefäßmuskulatur und eine abnehmende Empfindlichkeit.

Eine altersabhängig zunehmende ED_{50} und somit abnehmende Empfindlichkeit der terminalen Arteriolen, also Widerstandsgefäßen, im Mesenterium der normotonen Ratte beschreiben auch ALTURA und ALTURA (1980). Im Widerspruch zu diesen Befunden stehen die Ergebnisse dieser Arbeit: Die Schwellendosis des Mesenterialpräparats für Noradrenalin war im Alter von 6 Monaten hochsignifikant niedriger als im Alter von vier Wochen, und zwar bei spontan hypertonen Ratten als auch bei den normotonen Kontrolltieren. Bestätigt wird dieser

Sachverhalt durch einen Vergleich von Daten, welche LAIS und BRODY 1975 und 1978 publizierten. Als Präparat verwendeten diese Autoren das Hinterbein drei Wochen bzw. 8 - 10 Monate alter Ratten.
Nach LAIS und BRODY (1978) sei auch die Hyperreaktivität der glatten Gefäßmuskulatur bei spontan hypertonen Tieren im Alter von drei Wochen, also im prähypertensiven Stadium, bereits nachweisbar. Auch dies wird von den Ergebnissen dieser Arbeit bestätigt, wobei, wie im Ergebnisteil erwähnt, Tiere im Alter von 5 - 6 Monaten, also relativ früh, bereits maximal reagieren.
Einen Anstieg der Empfindlichkeit in Abhängigkeit vom Alter für Noradrenalin beschreiben auch SWAMY und TRIGGLE (1980) an der glatten Muskulatur der Arteria iliaca, also einem Leitungsgefäß, bei spontan hypertonen Ratten. Das umgekehrte Verhalten wird bei normotonen WKY-Ratten beobachtet, deren glatte Gefäßmuskulatur im Laufe des Alterns unempfindlicher wird. Ob man diesen Befund als Bestätigung der Daten von ALTURA und ALTURA (1980) auffassen kann ist fraglich, doch muß man berücksichtigen, daß bei der einen Untersuchung kleine Widerstandsgefäße, bei der anderen aber große Leitungsgefäße analysiert wurden.
Auf die bei Ratten zu beobachtende altersabhängige Zunahme der Empfindlichkeit der Mikrogefäße für Noradrenalin weisen die eigenen Untersuchungen eindeutig hin. Dieser Vorgang ist im hypertonen Gefäßsystem noch verstärkt.

FISCHER (1976) weist darauf hin, daß gerade bei strukturellen Unterschieden zwischen Gefäßen spontan hypertoner Ratten und normotoner Kontrolltiere eine Abhängigkeit vom Lebensalter festzustellen sei. Der Autor beschreibt eine mit dem Altern einhergehende Zunahme der glatten Gefäßmuskulatur in der Aorta und einen vermehrten Einbau von Bindegewebe in das Gefäß; beides ist bei den hypertonen Tieren stärker ausgeprägt als bei den normotonen Kontrolltieren. WARSHAW et al. (1979) bestätigen diesen Befund bei Untersuchungen an Arterien des Mesenteriums.

Auch der absolute Actomyosingehalt der Rattenaorta nimmt altersabhängig zu (SEIDEL, 1979), wegen der damit parallel verlaufenden Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur beim hypertonen Tier unterscheide sich aber der Gehalt an Actomyosin pro glatter Muskelzelle nicht von dem beim normotonen Kontrolltier.

Nicht nur die Kontraktionsfähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur, sondern auch deren Relaxationsfähigkeit ist altersabhängig vermindert (COHEN und BERKOWITZ, 1976). Danach mag die Tatsache, daß Gefäße hypertoner Ratten nach Kontraktion weniger schnell wieder dilatieren, zur Erklärung der Hypertonie beitragen.

Die Mechanismen, die der erhöhten Reaktivität und Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur spontan hypertoner Ratten zugrundeliegen, wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. Stimulationsversuche mit Adrenalin, Tyramin, Vasopressin, Angiotensin BaCl und KCl (HÄUSLER und FINCH, 1972; HOLLOWAY und BOHR, 1973; LAIS et al., 1974; BOHR, 1974; SCHÖMIG et al., 1978) beweisen, daß es sich nicht um eine lediglich sympathisch-adrenerg gesteigerte Reagibilität handelt, sondern daß diese in den basalen Aktivierungsmechanismen begründet ist. Dies wird durch Versuche mit Variation der extrazellulären Ca^{++}-Konzentration bewiesen (FOLKOW et al., 1976; SUTTER et al., 1977; PEGRAM und LJUNG, 1981).

Eine Membraninstabilität aufgrund von Änderungen der Bindung von Ca^{++} sowie die erhöhte Membranpermeabilität für andere Ionen soll über Änderungen des Membranpotentials zur Steigerung des Gefäßtonus, der Reaktivität und des intrazellulären Ca^{++}-Metabolismus führen (JONES, 1974; SHIBATA et al., 1975; HERMSMEYER, 1976; BLAUSTEIN, 1977). Sehr wahrscheinlich handelt es sich auch um eine gestörte Ausscheidung ("Extrusion") von intrazellulärem Kalzium (WEI et al., 1976). Nach EDER (1980) seien aber die bisherigen Forschungsergebnisse über ionale Veränderungen an der glatten Muskelzelle noch zu unvollständig, als daß sie eine endgültige und eindeutige Zu-

ordnung zu Überempfindlichkeit und Hyperreaktivität zuließen.
HERMSMEYER und APRIGLIANO (1980) weisen darauf hin, daß möglicherweise Änderungen der Verfügbarkeit von Rezeptoren für die Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur verantwortlich sein.
WOLFE (1980) stellte am Großhirn der Ratte fest, daß chronische Änderungen der Verfügbarkeit von Noradrenalin zu Änderungen der ß-Rezeptorendichte und der durch ß-Rezeptoren stimulierte Accumulation von cyclischem AMP führen. Die Erniedrigung der Noradrenalinkonzentration führe demnach zu einer vermehrten Dichte der ß-Rezeptoren und zu einer vermehrten Accumulation von cyclischem AMP. Manipulationen, die die Verfügbarkeit von Noradrenalin erhöhen, bewirken eine Verminderung der ß-Rezeptorendichte und der Accumulation von cyclischem AMP. Daraus könnte man schließen, daß der beim hypertonen Tier erhöhte Plasmanoradrenalinspiegel mit einer verminderten Zahl von ß-Rezeptoren korreliere und dieser Sachverhalt nach der These von HERMSMEYER und APRIGLIANO für die höhere Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur für Noradrenalin beim spontan hypertonen Tier verantwortlich sei. Berücksichtigt man bei diesen Überlegungen den Faktor Zeit, so verringert sich mit dem Altern die Zahl bzw. der Einfluß der ß-Rezeptoren auf die Regulation des Gefäßtonus bei andauernd hohen Plasmanoradrenalinspiegeln, was wiederum die mit dem Alter abnehmende Effizienz der ß-Blockertherapie beim Menschen (BÜHLER und KIOWSKI, 1980) erklären würde.

Wenn auch viele Details basaler Mechanismen, welche zu einer erhöhten Empfindlichkeit der glatten Muskulatur von Widerstandsgefäßen führen, noch ungeklärt sind, so kann aufgrund des Nachweises der charakteristischen Linksverschiebung der Dosis-Wirkungskurven (TRENDELENBURG, 1963; KALSNER, 1974) bei humoraler sowie sympathisch efferenter Stimulation der Mesenterialstrombahn im Rahmen dieser Arbeit an ihrem tatsächlichen Vorhandensein kein Zweifel sein. RASCHER et al. (1978) bestätigen diese Ansicht durch Untersuchungen am Hinterbeinpräparat von spSHR- und WKR-Ratten.

Hyperreaktivität, das gesteigerte Kontraktionsverhalten im submaximalen Dosisbereich, und gesteigerte Empfindlichkeit sind die beiden Komponenten einer erhöhten Reagibilität der glatten Muskulatur von Widerstandsgefäßen bei der spontanen bzw. essentiellen Hypertonie. Gesteigerte Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur sowie deren erhöhte sympathisch-efferente Stimulation führen zu einem gesteigerten regulatorischen Gefäßtonus und damit auch am Mesenterium spontan hypertoner Ratten zusätzlich zu dem von HENRICH und HEINE (1979) beschriebenen reduzierten arteriolären Verzweigungsgrad, zu einer "funktionellen Rarefikation" (HUTCHINS et al., 1974; BOHLEN, 1979).

Der lokale Gefäßtonus (strukturell, myogen und zusätzlich metabolisch modifiziert bzw. lokal hormonell-modulatorisch bedingt) verändert sich anscheinend mehr sekundär als Folge eines erhöhten Blutdrucks, vielleicht mehr im Sinne einer Aufrechterhaltung des Widerstands. Dem frühzeitig erhöhten regulatorischen Gefäßtonus (humoral adrenerg und nicht-adrenerg bzw. nerval sympathisch-adrenerg bedingt) kommt eher eine Triggerfunktion für die Erhöhung des lokalen Gefäßtonus zu.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Komponenten des strukturellen lokalen und regulatorischen Gefäßtonus wurden in vitro am Mesenterialpräparat spontan hypertoner (SHR) und normotoner Ratten (WKY und NR) untersucht. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Der Widerstand als Tonus der Mesenterialstrombahn von SHR war nach Ausschaltung regulatorischer Komponenten höher als bei den normotonen Kontrolltieren WKY oder NR. Als Ursache dafür werden strukturelle Unterschiede wie eine glattmuskuläre Hypertrophie oder eine Vermehrung nicht-kontraktiler Wandbestandteile und/ oder die Rarefikation eines reduzierten arteriolären Verzweigungsgrades beobachtet.

2. Intravasale Infusion von Noradrenalin als Modell der humoralen Stimulation der Mesenterialstrombahn mit Noradrenalin ergab bestätigend eine signifikant gesteigerte Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur bei SHR. Die Dosiswirkungskurven von SHR zeigten eine Linksverschiebung als Kriterium für eine gesteigerte Empfindlichkeit, ein gesteigertes Kontraktionsverhalten im maximalen und submaximalen Dosisbereich als Kriterium für eine erhöhte "Reaktivität" der glatten Gefäßmuskulatur im Vergleich mit normotonen Kontrolltieren (NR und WKY).

3. Efferente elektrische Stimulation als Modell nerval sympathischer Aktivierung des Mesenterialpräparats zeigte ebenfalls eine gesteigerte Empfindlichkeit und eine erhöhte "Reaktivität" der glatten Gefäßmuskulatur bei SHR im Vergleich zu WKY oder NR. Die halbeffektive Reizfrequenz als Hinweis auf eine gesteigerte Empfindlichkeit war in der hypertonen Mesenterialgefäßbahn signifikant vermindert.

4. Die gesteigerte Reaktivität der glatten Gefäßmuskulatur spontan hypertoner Ratten war auch bei nichtadrenerger Stimulation mit depolarisierender KCl-Tyrode und Vasopressin nachweisbar. Unterschiede zum normotonen Gefäßsystem werden in den basalen Aktivierungsmechanismen, nicht in Wirkstoff- oder Rezeptoreigenschaften gesehen.
   Schwellenbestimmungen als Empfindlichkeitscharakteristika führten zu problematischen Ergebnissen. Eine Altersabhängigkeit konnte nicht gefunden werden.

5. Die efferente sympathische Aktivität korrelierte bei der spontan hypertonen Ratte positiv mit dem Alter, bei normotonen Kontrolltieren änderte sie sich im Laufe des Lebens nicht signifikant. Der lokale strukturell bedingte als auch der regulative Gefäßtonus erhöhte sich altersabhängig bei SHR mehr als bei normotonen Kontrolltieren.

6. Der Systemblutdruck erwies sich als ein wenig sensibler Parameter für Gefäßreagibilität oder -Tonus. Altersabhängige Änderungen der spontanen sympathischen Aktivität wurden erst mit Verzögerung von einer entsprechenden Erhöhung des Systemblutdrucks gefolgt.

Der für die spontane Hypertonie typischerweise erhöhte Gefäßtonus setzt sich aus einer lokalen und einer regulatorischen Komponente zusammen, wobei der regulatorische Tonus eher für die Entstehung, der lokale Tonus für die Aufrechterhaltung der Hypertonie verantwortlich sein dürfte.

Herrn Professor Dr.med. H. Henrich danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. E. Bauereisen danke ich für die mir am Physiologischen Institut gebotene Arbeitsmöglichkeit.

Für die Übernahme des Korreferats danke ich Herrn Professor Dr.med. S. Silbernagl.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ALTURA, B.M. and ALTURA, B.T.: Pharmacologic studies on aging microvessels.
In: Vascular Neuroeffector Mechanisms, S. 338-341
Hrsg. Bevan et al., Raven Press, New York (1980)

BERNE, R.M. and LEVY, M.L.: Cardiovascular Physiology 2. Ed.
C.V. Mosby Company, Saint Louis (1972)

BEVAN, R.D., VAN MARTHENS, E. and BEVAN, J.A.: Hyperplasia of vascular smooth muscle in experimental hypertension in the rabbit.
Circulat. Res. 38 Suppl. II, 58-62 (1976)

BLAUSTEIN, M.P.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis.
Amer. J. Physiol. 232, C165-C173 (1977)

BOHLEN, H.G.: Arteriolar closure mediated by hyper-responsiveness to norepinephrine in hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 236, H157-H164 (1979)

BOHLEN, H.G. and LOBACH, D.: In vivo study of microvascular wall characteristics and resting control in young and mature spontaneously hypertensive rats.
Blood Vessels 15, 322-330 (1978)

BOHR, D.F.: Reactivity of vascular smooth muscle from normal and hypertensive rats; effect of several cations.
Fed. Proc. 33, 127-132 (1974)

BÜHLER, F.R. and KIOWSKI, W.: Plasma catecholamines, renin, age and antihypertensive response of man to beta-blockers.
In: Vascular Neuroeffector Mechanisms, S. 367-383
Hrsg. Bevan et al., Raven Press, New York (1980)

BUNAG, R.D. and TAKEDA, K.: Sympathetic hyperresponsiveness to hypothalamic stimulation in young hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 237, R39-R44 (1979)

COHEN, M.L. and BERKOWITZ, B.A.: Decreased vascular relaxation in hypertension.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 196, 396-406 (1976)

COX, R.H.: Comparison of arterial wall mechanics in normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 237, H159-H167 (1979)

DAMPNEY, R.A.L., KUMADA, M. and REIS, D.J.: Central neural mechanisms of cerebral ischemic response. Characterization, effect of brainstem and cranial nerve transections, and stimulation of restricted regions of medulla oblongata in rabbit. Circulat. Res. 45, 48-62 (1979)

DUCKLES, S.P.: Transmural electrical stimulation: Distinguishing between activation of nerves and smooth muscle. In: Vascular Neuroeffector Mechanisms, S. 33-35 Hrsg. Bevan et al., Raven Press, New York (1980)

DUCKLES, S.P. and SILVERMAN, R.W.: Transmural nerve stimulation of blood vessels in vitro: a critical examination. Blood Vessels 17, 53-57 (1980)

DULING, B.R., BERNE, R.M. and BORN, G.V.R.: Microiontophoretic application of vasoactive agents to the microcirculation of the hamster cheek pouch. Microvasc. Res. 1, 158-173 (1968)

DUSSEAU, J.W., SMITH, T.L. and HUTCHINS, P.M.: Acute effects of salbutamol on arteriolar vasodilatation and blood pressure in spontaneously hypertensive rats. Microvasc. Res. 22, 1-13 (1981)

EDER, M.: Sympathisch-adrenerge Widerstandsregulation und vasculäres Einstellverhalten in der Mikrozirkulation der spontan hypertonen Ratte. Inaugural-Dissertation Med. Fakultät Würzburg (1980)

FISCHER, G.M.: Effects of spontaneous hypertension and age on arterial connective tissue in the rat. Exp. Geront. 11, 209-215 (1976)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y. and WEISS, L.: Structurally based increase of flow resistance in spontaneously hypertensive rats. Acta physiol. scand. 79, 373-378 (1970a)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y. and WEISS, L.: Background of increased flow resistance and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. Acta physiol. scand. 80, 93-106 (1970b)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y. and WEISS, L.: The effects of "immunosympathectomy" on blood pressure and vascular "reactivity" in normal and spontaneously hypertensive rats. Acta physiol. scand. 84, 512 (1972)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y., WEISS, L., ALBRECHT, I. and JULIUS, S.: Analysis of design and "reactivity" of hypertensive rats (SHR). Acta physiol. scand. 90, 654-656 (1974)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., JONES, J. and SUTTER, M.: Effects of noradrenaline on consecutive vascular segments at low or normal calcium concentration in NCR and SHR. Clin. Sci. Mol. Med. 51, 535-555 (1976)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., JONES, J. and SUTTER, M.: Dependence on external calcium for the noradrenaline contractility of the resistance vessels in spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats, as compared with normotensive controls.
Acta physiol. scand. 101, 84-97 (1977)

FURNESS, J.B. and MARSHALL, J.M.: Correlation of directly observed responses of mesenteric vessels of the rat to nerve stimulation and noradrenaline with the distribution of adrenergic nerves.
J. Physiol. (Lond.) 239, 75-88 (1974)

FURUYAMA, M.: Histometrical investigations of arteries in reference to arterial hypertension.
Tohoku J. Exper. Med. 76, 388-414 (1962)

GORE, R.W.: Wall stress: a determinant of regional differences in response of frog microvessel to norepinephrine.
Amer. J. Physiol. 222, 82-91 (1972)

HAEUSLER, G. and FINCH, L.: Vascular reactivity to 5-hydroxytryptamine and hypertension in the rat.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 272, 101-116 (1972)

HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y. and WEISS, L.: Reactivity to noradrenaline of aortic strips and portal veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Acta physiol. scand. 81, 176-181 (1971)

HANSEN, T.R. and BOHR, D.F.: Hypertension, transmural pressure, and vascular smooth muscle responses in rats.
Circulat. Res. 36, 590-598 (1975)

HEINE, H. and HENRICH, H.: Histochemical, autoradiographical, and ultrastructural studies on aortic myocytes of spontaneously hypertensive rats.
Microvasc. Res. 18, 451-452 (1979)

HENRICH, H., ASSMANN, R., HERTEL, R. and HECKE, A.: Die Stromstärke als geregelte Größe der essentiellen Hypertonie - Quantitative Untersuchungen der Mikrozirkulation in SHR und NR.
In: Hoher Blutdruck, Hrsg.: Schaper, W. u. Wüsten, B., Steinkopff, Darmstadt, 200-201 (1977)

HENRICH, H. and EDER, M.: Sympathetic-adrenergic regulation of the microvasculature in spontaneously hypertensive rats.
Bibl. anat. 18, 187-189 (1979)

HENRICH, H. and HEINE, H.: Further evidence for capillary rarefication and reduced arteriolar ramification in spontaneously hypertensive rats.
Microvasc. Res. 18, 451 (1979)

HENRICH, H. and HERTEL, R.: Vasoconstrictor responses in consecutive sections of the hypertensive vasculature.
Bibl. anat. 20, 438-441 (1981)

HENRICH, H., HERTEL, R. and ASSMANN, R.: Structural differences in the mesentery microcirculation between normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Pflügers Arch. 375, 153-159 (1978)

HENRICH, H., HERTEL, R., KUNZELMANN, N. and PFEILMEIER, A.: Analysis of microvascular hyperresponsiveness in spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Pflügers Arch. 384, Suppl. R5 (1980)

HENRICH, H. and TIMM, H.: Effect of different anaesthetic agents on the rat microcirculation.
Pflügers Arch. 389, Suppl. R12 (1981)

HERMSMEYER, K.: Cellular basis for increased sensitivity of vascular smooth muscle in spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. (Suppl. 2) 38, 53-57 (1976)

HERMSMEYER, K. and APRIGLIANO, O.: Cellular mechanisms of the neurotrophic influence in vascular smooth muscle.
In: Vascular Neuroeffector Mechanisms, S. 113-119
Hrsg.: Bevan et al., Raven Press, New York (1980)

HERTEL, R. and HENRICH, H.: Spontaneous hypertension as consequence of postnatal catecholamine disorder in microvessel walls.
Bibl. anat. 20, 452-455 (1981)

HOLLOWAY, E.T. and BOHR, D.F.: Reactivity of vascular smooth muscle in hypertensive rats.
Circulat. Res. 33, 678-685 (1973)

HRUZA, Z. and ZWEIFACH, B.W.: Effect of age on vascular reactivity to catecholamines in rats.
J. Gerontol. 22, 469-473 (1967)

HUTCHINS, P.M. and DARNELL, A.E.: Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. (Suppl. 1) 34/35, 161-165 (1974)

HUTCHINS, P.M., GREENE, A.W. and RAINS, T.D.: Effect of isoproterenol on the blood vessels of the spontaneously hypertensive rat.
Microvasc. Res. 9, 101-106 (1975)

HUTCHINS, P.M., RODDICK, V.L. and DUSSEAU, J.W.: Correlation of blood pressure and rarefication of small arterioles in back-crossed spontaneously hypertensive rats. Microvasc. Res. 21, 246 (1981)

IRIUCHIJIMA, J.: Sympathetic discharge in spontaneously hypertensive rats. Jap. Heart J. 14, 350-356 (1973)

JONES, A.W.: Altered ion transport in large and small arteries from spontaneously hypertensive rats and the influence of calcium. Circulat. Res. (Suppl. 1) 34, 117-122 (1974)

JUDY, W.V., WATANABE, M.D., HENRY, D.P., BESCH, H.R., MURPHY, W.R. and HOCKEL, G.M.: Sympathetic nerve activity. Role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. Circulat. Res. 6, 21-28 (1976)

JUDY, W.V., WATANABE, A.M., HENRY, D.P., BESCH, H.R. and APRISON, B.: Effect of l-dopa on sympathetic nerve activity and blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. Circulat. Res. 43, 24-28 (1978)

KALSNER, S.: A new approach to the measurement and classification of forms of supersensitivity of autonomic effector responses. Brit. J. Pharmac. 51, 427-434 (1974)

LAIS, L.T. and BRODY, M.Y.: Mechanism of vascular hyperresponsiveness in the spontaneously hypertensive rat. Circulat. Res. (Suppl. 1) 36/37, I216-I222 (1975)

LAIS, L.T. and BRODY, M.Y.: Vasoconstrictor hyperresponsiveness: an early pathogenic mechanism in the spontaneously hypertensive rat. Europ. J. Pharmacol. 47, 177-189 (1978)

LAIS, L.T., SHAFFER, A.R. and BRODY, M.Y.: Neurogenic and humoral factors controlling vascular resistance in the spontaneously hypertensive rat. Circulat. Res. 35, 764-774 (1974)

LIDDLE, G.W.: An appreciation of Professor Franz Gross on the twentieth anniversary of the publication of his concept of the interrelationships between aldosterone and renin. Klin. Wochenschr. (Suppl. 1) 56, 3-4 (1978)

LJUNG, B., ÅBLAD, B., DAHLÖF, C., HENNING, M. and HULTBERG, E.: Impaired vasoconstrictor nerve function in spontaneously hypertensive rat after long term treatment with propanolol and metoprolol. Blood Vessels 12, 311-315 (1975)

MALIK, K.U.: Introductory remarks: endogenous autacoids in blood vessel function. In: Vascular Neuroeffector Mechanisms, S. 63 Hrsg.: Bevan et al., Raven Press, New York (1980)

McGIFF, J.C. and QUILLEY, C.P.: The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model of human essential hypertension. Circulat. Res. 48, 455-463 (1981)

McGREGOR, D.D.: The effect of sympathetic nerve stimulation on vasoconstrictor responses in perfused mesenteric blood vessels of the rat. J. Physiol. (Lond.) 177, 21-30 (1965)

MULVANY, M.J. and HALPERN, W.: Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Circulat. Res. 41, 19-26 (1977)

MULVANY, M.J., HANSEN, P.K. and AALKJAER, C.: Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers. Circulat. Res. 43, 854-864 (1978)

NORESSON, E., FOLKOW, B. and HALLBÄCK-NORLANDER, M.: Cardiovascular "reactivity" to graded splanchnic nerve stimulation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Acta physiol. scand. 106, 169-176 (1979)

OKAMOTO, K. and AOKI, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Jap. Circulat. J. 27, 282-293 (1963)

OKAMOTO, K., NOSAKA, S., YAMORI, Y. and MATSUMOTO, M.: Partizipation of neural factors in the pathogenesis of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. Jap. Heart J. 8, 168-180 (1967)

PEGRAM, B.L. and LJUNG, B.: Neuroeffector function of isolated portal vein from spontaneously hypertensive and wistar-kyoto rats: dependence on external calcium concentration. Blood Vessels 18, 89-99 (1981)

PFEILMEIER, A.: Mikro-angiometrische Untersuchungen über die Verteilung der Widerstandsregulation im spontan hypertonen Gefäßsystem.
Inaugural-Dissertation Med. Fakultät Würzburg
in Druck

PICKERING, G.W.: High Blood Pressure.
2. ed., Grune & Stratton, New York (1968)

RASCHER, W., MANN, J.F.E., SCHÖMIG, A., LÜTH, J.B. and DIETZ, R.: Evidence for a primary increase of peripheral resistance during the development of genetic hypertension in rats.
Pflügers Arch. (Suppl.) 373, R21 (1978)

RHO, J. and ALEXANDER, N.: Altered uptake of norepinephrine by the cardiovascular system of spontaneously hypertensive rats.
Soc. Neurosci. Abstr. 4, 24 (1978)

SCHÖMIG, A., DIETZ, R., RASCHER, W., LÜTH, J.B., MANN, J.F.E., SCHMIDT, M. and WEBER, J.: Sympathetic vascular tone in spontaneous hypertension of rats.
Klin. Wochenschr. (Suppl. 1) 56, 131-138 (1978)

SCHRAMM, L.P. and BARTON, G.N.: Diminished sympathetic silent period in spontaneously hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 236, R147-R152 (1979)

SEIDEL, C.L.: Aortic actomyosin content of maturing normal and spontaneously hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 237, H34-H39 (1979)

SHIBATA, S., KUCHII, M. and TANIGUCHI, T.: Calcium flux and binding in the aortic smooth muscle from the spontaneously hypertensive rat.
Blood Vessels 12, 279-289 (1975)

SHIBATA, S., KURAHASHI, K. and KUCHII, M.: A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 406-417 (1973)

SINGBARTL, G. and HENRICH, H.: Adrenergic-induced vascular adjustments - initial and escape reactions.
Pflügers Arch. 346, 13-24 (1974)

SIVERTSSON, R.: The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension.
Acta physiol. scand. Suppl. 343 (1970)

SOKOLOWA, I.A., RODINOV, I.M. and BLINKOV, S.M.: Rarefication of capillary network in the brain of rats with induced doca-saline and renal hypertension.
Microvasc. Res. 22, 125-126 (1981)

SUTTER, M.C., HALLBÄCK, M., JONES, J.V. and FOLKOW, B.: Contractile responses to noradrenaline: varying depencence of external calcium of consecutive vascular segments of perfused rat hindquarters. Acta physiol. scand. 99, 166-172 (1977)

SWAMY, V.C. and TRIGGLE, D.J.: The reactivity of iliac vascular strips from spontaneously hypertensive and normotensive rats. Blood Vessels 17, 246-256 (1980)

TRENDELENBURG, U.: Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. Pharmacol. Rev. 15, 225-276 (1963)

TRIPPODO, N.C. and FROHLICH, E.D.: Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. man and rat. Circulat. Res. 48, 309-319 (1981)

VECSEI, P., HACKENTHAL, E. and GANTEN, D.: The renin-angiotensin-aldosterone system. Klin. Wochenschr. (Suppl. 1) 56, 5-21 (1978)

WALLIN, G.B., SUNDLÖF, G., ERIKSSON, B.M., DOMINIAK, P., GROBECKER, H. and LINDBLAD, L.E.: Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man. Acta physiol. scand. 111, 69-73 (1981)

WARSHAW, D.M., MULVANY, M.J. and HALPERN, W.: Mechanical and morphological properties of arterial resistance vessels in young and old spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res. 45, 250-259 (1979)

WARSHAW, D.M., ROOT, D.T. and HALPERN, W.: Effects of antihypertensive drug therapy on the morphology and mechanics of resistance arteries from spontaneously hypertensive rats. Blood Vessels 17, 257-270 (1980)

WEI, J.W., JANIS, R.A. and DANIEL, E.E.: Calcium accumulation and enzymatic activities of subcellular fractions from aortas and ventricles of genetically hypertensive rats. Circulat. Res. 39, 133-140 (1976)

WHALL, C.W. Jr., MYERS, M.M. and HALPERN, W.: Norepinephrine sensitivity, tension development and neural uptake in resistance arteries from spontaneously hypertensive and normotensive rats. Blood Vessels 17, 1-15 (1980)

WOLFE, B.B.: In vitro studies of beta-adrenergic receptors.
In: Vascular Neuroeffector Mechanisms, S. 29-31
Hrsg.: Bevan et al., Raven Press, New York (1980)

YAMAGUCHI, I. and KOPIN, I.J.: Plasma catecholamine and blood pressure responses to sympathetic stimulation in pithed rats.
Amer. J. Physiol. 237, H305-H310 (1979)

L E B E N S L A U F

8. April 1954	geboren in Bamberg
1960 - 1964	Besuch der Volksschule in Hirschaid
1964 - 1974	Besuch des humanistischen Kaiser-Heinrich-Gymnasiums in Bamberg
1974	Abitur am Kaiser-Heinrich-Gymnasium Bamberg
WS 1974	Studium der kath. Theologie an der Gesamthochschule Bamberg
SS 1975	Beginn des Studiums der Medizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1977	Ärztliche Vorprüfung
1978	1. Ärztliche Prüfung
1980	2. Ärztliche Prüfung
1980 - 1981	Praktisches Jahr an der Augenklinik der Universität Würzburg und am Landkrankenhaus in Coburg
1981	3. Ärztliche Prüfung

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80